



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA

LUCIANA LILIAN LOUZADA MARTINI

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO DA ZOPICLONA PARA TRATAMENTO DA
INSÔNIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO, TRIPLO-CEGO E CONTROLADO COM PLACEBO**

BRASÍLIA

2022

LUCIANA LILIAN LOUZADA MARTINI

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO DA ZOPICLONA PARA TRATAMENTO DA
INSÔNIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO, TRIPLO-CEGO E CONTROLADO COM PLACEBO**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Orientador: PROF. DR. EINSTEIN FRANCISCO DE CAMARGOS

Co-orientador: PROF. DR. OTÁVIO DE TOLÊDO NÓBREGA

BRASÍLIA

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de ensino, estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

MM386e Martini, Luciana Lilian Louzada
 Eficiência e Segurança do uso da Zopiclona para Tratamento
da Insônia em Pacientes com Doença de Alzheimer: Ensaio
Clínico Randomizado, Triplo-cego e Controlado com Placebo /
Luciana Lilian Louzada Martini; orientador Einstein
Francisco Camargos; co-orientador Otávio Toledo Nóbrega. --
Brasília, 2022.
 115 p.

 Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências Médicas) --
Universidade de Brasília, 2022.

 1. Zopiclona. 2. Demência. 3. Alzheimer. 4. Insônia. I.
Camargos, Einstein Francisco, orient. II. Nóbrega, Otávio
Toledo, co-orient. III. Título.

LUCIANA LILIAN LOUZADA MARTINI

**EFICIÊNCIA E SEGURANÇA DO USO DA ZOPICLONA PARA TRATAMENTO DA
INSÔNIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO, TRIPLO-CEGO E CONTROLADO COM PLACEBO.**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Aprovada em 31 de Janeiro de 2022.

Banca Examinadora:

Presidente: Prof. Dr. Einstein Francisco de Camargos
Universidade de Brasília- UnB

Profa. Dra. Dalva Poyares
Universidade Federal de São Paulo- UNIFESP

Profa. Dra. Patrícia Medeiros de Souza
Universidade de Brasília- UnB

Prof. Dr. Florindo Stella
Universidade Estadual Paulista- UNESP

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho á todos os professores que se empenham em ensinar a humanidade e aos cientistas em solucionar os enigmas do mundo. Tenho orgulho de ter familiares, amigos e colegas nestes ofícios, que me serviram de inspiração.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me dado esta oportunidade e me guiado por todo o caminho.

Aos meus pais, Vera e Dalmir, por terem me apoiado a realizar os meus sonhos.

Aos meus irmãos, Sérgio e Bruno, também doutorandos, que estão corajosamente enfrentando os mesmos desafios.

Ao meu marido, Alexandre, por ser o meu maior incentivador e fonte de inspiração.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Einstein Camargos, pelos ensinamentos, dicas valiosas, paciência e amizade.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Otávio Nóbrega, pela parceria, persistência e ajuda incondicional.

Ao Flávio Machado, colega do Doutorado e amigo, pela dedicação, empenho e lealdade.

Aos meus queridos amigos (Larissa, Luciana, Saulo, Patrícia, Carla, Thais, Fernanda, Simone, Isabela, Andrea, Vinícius, Marcos, Melissa e Dra. Sheyla) por terem me dado suporte psicológico e emocional.

Aos Geriatrias (Larissa, Indira, Tatiana, Marcela, Isabela, Juliana, Sabri, Rodrigo, Flávia, Larissa, e Aline) que, generosamente, cederam seus pacientes para participarem do nosso estudo.

Aos Preceptores e Residentes de Geriatria do CMI pelo apoio e compreensão.

À Juliana por ter selecionado e nos ensinado a aplicar os testes cognitivos.

À professora Mônica e sua equipe de farmacêuticos pela ajuda na preparação e mascaramento das formulações farmacêuticas.

Ao Bruno Gonçalves, pela análise dos dados actigráficos.

Ao Paulo Dourado, pela ajuda com a análise estatística dos dados.

Aos pacientes e cuidadores que gentilmente aceitaram participar do nosso estudo.

“Devemos aprender durante toda a vida sem
imaginar que a sabedoria vem com a velhice”.

Platão

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência neurodegenerativa primária, com prevalência mundial entre 60-70%, provocando uma perda cognitiva e funcional progressiva. Dentre estes pacientes, 25-56% apresentam transtorno de insônia (TI). Há uma associação entre TI com declínio cognitivo, apatia, depressão, agressividade, dependência funcional e sobrecarga de cuidador. Existe pouca evidência na literatura sobre o uso de medicamentos para tratamento de TI nos pacientes com DA. Zopiclona é um fármaco quiral composto por uma mistura racêmica R e S da classe ciclopirrolonas. Até o momento, não há evidência científica sobre o seu uso no tratamento de TI em pacientes com DA. O objetivo principal deste estudo foi investigar a eficácia da zopiclona (7,5 mg/dia) no tratamento de TI em pacientes com DA provável. Este estudo foi um ensaio clínico randomizado, triplo-cego, com 7 dias de análise de base, seguidos por 14 dias de intervenção. O sono foi avaliado por actigrafia, diário do sono e escala de Inventário Neuropsiquiátrico (NPI). As análises secundárias do possível impacto da zopiclona em testes cognitivos e funcionais também foram realizadas por escalas específicas. Foram avaliados 41 pacientes entre outubro de 2016 a abril de 2020. Os resultados evidenciaram que a zopiclona produziu melhora significativa no tempo total de sono principal (ganho médio de 81 minutos), como também uma redução de 26 minutos no tempo acordado depois de iniciado o sono, e da ordem de 2 episódios de despertares por noite. A análise subjetiva do sono revelou uma redução significativa de 2 pontos na escala NPI nos pacientes tratados, reduzindo a frequência e intensidade dos sintomas de insônia. Com relação à percepção global do tratamento segundo os cuidadores, houve melhora significativa com o uso de zopiclona, onde 88,9% dos pacientes tiveram sono classificado como melhor ou muito melhor. Em síntese, esse estudo sugere que o uso por 2 semanas da zopiclona à noite em idosos insones com DA demonstrou-se eficaz, porém questões farmacológicas em relação à tolerabilidade e segurança não podem ser negligenciadas e a indicação desse fármaco necessita ser personalizada, implementada com cautela e sob vigilância.

SUMMARY

Alzheimer's Disease (AD) is the most common cause of primary neurodegenerative dementia, with a worldwide prevalence between 60 to 70%, causing a progressive cognitive and functional loss. Among these patients, 25% to 56% have an insomnia disorder. There is an association between insomnia disorder with cognitive decline, apathy, depression, functional dependence, aggressiveness and caregiver burden. There is little evidence in the literature about the use of drugs to treat insomnia disorder in patients with AD. Zopiclone is a chiral drug composed of an R and S racemic mixture of the cyclopyrrolone class. To date, there is no scientific evidence regarding its use in the treatment of insomnia disorder in AD patients. The main objective of this study was to investigate the efficacy of zopiclone (7.5 mg daily) in the treatment of insomnia disorder in patients with probable AD. This study was a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial with 7 days of baseline analysis followed by 14 days of intervention. Sleep was assessed by actigraphy, sleep diary and Neuropsychiatric Inventory (NPI) scale. Secondary analyses of the possible impact of zopiclone on cognitives and functional tests were also performed using specific scales. Forty-one patients were evaluated between October 2016 and April 2020. The results showed that zopiclone produced a significant improvement in total main sleep time (mean gain of 81 minutes), as well as a reduction of 26 minutes in the wake after sleep onset, and 2 awakenings per night. Subjective sleep analysis revealed a significant 2-point reduction in the NPI scale in treated patients, reducing the frequency and intensity of insomnia symptoms. Regarding the overall perception of the treatment according to caregivers, there was a significant improvement with the use of zopiclone, where 88.9% of patients had sleep classified as better or much better. In summary, this study suggests that the use of zopiclone for 2 weeks at night in insomniac elderly with AD proved to be effective, but pharmacological issues regarding tolerability and safety cannot be neglected and the indication of this drug needs to be personalized, implemented with caution and under surveillance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Zopiclona versus placebo em idosos baseado nos dados de Revisão Sistemática.	30
Figura 2.	Procedimentos realizados no estudo.	36
Figura 3.	Imagem representativa do actígrafo utilizado no estudo.	38
Figura 4.	Imagem representativa do frasco e cápsula utilizados no estudo.	48
Figura 5.	Fluxograma dos sujeitos ao longo da pesquisa.	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Fármacos disponíveis no Brasil para o tratamento da insônia no idoso.	25
Quadro 2.	Características farmacológicas de Zopiclona.	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Descrição das variáveis objetivas do sono utilizadas no estudo.	38
Tabela 2.	Descrição das escalas e testes utilizados no estudo.	46
Tabela 3.	Características demográficas e descritivas basais entre os dois grupos.	53
Tabela 4.	Resultados do sono basal e pós-tratamento com a comparação entre os grupos.	56
Tabela 5.	Impressão global do tratamento.	57
Tabela 6.	Resultados das avaliações cognitivas e funcionais basais e pós-tratamento com a comparação entre os grupos.	58

GLOSSÁRIO DE TERMOS

AVE	Acidente vascular encefálico
BLT	Terapia de luz intensa (do inglês, <i>bright light therapy</i>)
BZD	Benzodiazepínico
CDR	Escala clínica de demência (do inglês, <i>Clinical Dementia Rating</i>)
CI	Contraindicação
CIDS-3	Classificação Internacional de Distúrbios do Sono- 3ª Edição
CMI	Centro Multidisciplinar do Idoso
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DA	Doença de Alzheimer
DP	Desvio Padrão
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª Ed (do inglês, <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
EA	Eventos adverso
EEG	Eletroencefalograma
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GABA_A	Ácido γ -aminobutírico do tipo A
HUB	Hospital Universitário de Brasília
ILPI	Instituição de longa permanência de idoso
ILPIs	Instituições de longa permanência de idosos
IC	Intervalo de confiança
ISRS	Inibidores seletivos de receptação de serotonina
LP	Liberação prolongada
KATZ	Índice de Katz
MAT	Medida de adesão aos tratamentos
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
NBZD	Não benzodiazepínico
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NINCDS-ADRDA	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>

NMDA	N-metil-D-aspartato
NPI	Inventário Neuropsiquiátrico (do inglês, <i>Neuropsychiatric Inventory</i>)
NREM	Movimentos não-rápidos dos olhos (do inglês, <i>non-rapid eye movement</i>)
NSQ	Núcleo supraquiasmático
PSG	Polissonografia
REM	Movimentos rápidos dos olhos (do inglês, <i>rapid eye movement</i>)
%S	Percentual do sono noturno
SE%	Eficiência do sono (do inglês, <i>sleep efficiency</i>)
SCPD	Sintomas comportamentais e psicológicos da demência
SNP	Sintomas neuropsiquiátricos
T_{1/2}	Tempo de meia-vida de eliminação
TCC	Terapia cognitivo-comportamental
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TI	Transtorno de insônia
Tmax	Tempo até atingir concentração máxima
TS	Transtorno do sono
TTS	Tempo total de sono
TTSD	Tempo total de sono diurno
TTSP	Tempo total de sono principal
UnB	Universidade de Brasília
WAIS-III	Escala de Inteligência Wechsler para Adultos III (do inglês, <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>)
WASO	Tempo acordado após iniciar o sono (do inglês, <i>wake after sleep onset</i>)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Demência - Doença de Alzheimer	17
1.2	O papel do núcleo supraquiasmático no sono	18
1.3	Fatores que interferem no sono	18
1.4	Alterações do sono no envelhecimento	19
1.5	A relação entre transtorno de insônia e cognição	21
1.6	Alterações do sono na doença de Alzheimer	21
1.7	Diagnóstico do transtorno de insônia na doença de Alzheimer	22
1.8	Tratamento não farmacológico do transtorno de insônia	22
1.9	Tratamento farmacológico do transtorno de insônia	24
1.10	Tratamento farmacológico do transtorno de insônia na doença de Alzheimer	26
1.11	Drogas Z - Zopiclona	26
2	OBJETIVOS	31
2.1	Primários	31
2.2	Secundários	31
3	MÉTODO	31
3.1	Delineamento do estudo	31
3.2	Cenário	31
3.3	Aspectos éticos	31
3.4	Participantes	32
3.5	Procedimentos	34
3.6	Instrumentos	37
3.7	Procedimentos de randomização	47
3.8	Método de mascaramento	47
3.9	Avaliação da tolerabilidade, efeitos adversos e adesão ao tratamento	48
3.10	Desfechos clínicos	49
3.11	Análise estatística	49
3.12	Conflitos de interesse	50

4	RESULTADOS	50
5	DISCUSSÃO	59
6	CONCLUSÃO	65
7	REFERÊNCIAS	66
8	ANEXOS	82
Anexo A	Diagnóstico de Demência de Alzheimer segundo DSM-V e NINCDS-ADRDA	82
Anexo B	Diagnóstico de Transtorno de Insônia segundo DSM-V	85
Anexo C	Ficha de avaliação dos pacientes	86
Anexo D	Diário do sono	111
Anexo E	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	113

1. INTRODUÇÃO

1.1. Demência - Doença de Alzheimer

A demência é uma síndrome caracterizada por declínio de memória associado ao comprometimento de pelo menos uma das seguintes funções cognitivas: linguagem, gnose, praxia ou função executiva, com intensidade suficiente para interferir no desempenho funcional, social e/ou profissional do indivíduo⁽¹⁾. A sua prevalência mundial, em torno de 50 milhões de indivíduos, tem aumentado devido ao envelhecimento e crescimento populacional. São aproximadamente 10 milhões de novos casos a cada ano, sendo maior em países de médio e baixa renda, e considerada uma das principais causas de incapacidade e dependência entre os idosos⁽²⁾. Houve um aumento de 117% do número global de indivíduos com demência entre 1990 a 2016, com acometimento mais significativo entre as mulheres, sendo considerada a quinta causa de morte em todo o mundo⁽³⁾. No Brasil, uma revisão sistemática de cinco estudos transversais de base populacional publicados entre 1990 a 2010, encontrou uma prevalência de demência em idosos que variou entre 5,1% a 19% da população, cujos grupos mais afetados foram mulheres, indivíduos de idade avançada e baixo nível socioeconômico e intelectual⁽⁴⁾. No município de Tremembé (SP), em 2011, a taxa de prevalência de demência entre os idosos (60 anos ou mais) foi de 17,5%⁽⁵⁾.

Dentre as demências neurodegenerativas primárias, a Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum, contribuindo para aproximadamente 60% a 70% dos casos mundialmente e, provocando uma perda cognitiva e funcional progressiva⁽²⁾. Em 2015, a sua prevalência na Europa foi estimada em 5,0% da população, sendo que 3,3% eram entre homens e 7,1% entre mulheres. A incidência foi de 11 por 1000 pessoas-ano (7 entre homens e 13,2 entre mulheres)⁽⁶⁾. No Canadá, em 2012, a taxa de incidência de DA entre os idosos da comunidade foi de 15,8 por 1000 pessoas-ano⁽⁷⁾. Em Catanduva(SP), em 1998, uma amostra de 1600 indivíduos em que 25% eram idosos, encontrou-se uma prevalência de 7,1% de casos de demência, sendo que 54,1% destes tinham DA⁽⁸⁾.

A DA, além do comprometimento cognitivo e funcional, apresenta sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD), também conhecidos como sintomas neuropsiquiátricos (SNP), que podem surgir com a progressão da demência^(9, 10). Dentre os pacientes com DA, 62%, 55% e 44% apresentaram, pelo

menos: um^(11, 12), dois, três ou mais sintomas, respectivamente, no último mês de seguimento. Os sintomas mais comuns são: apatia, depressão, agitação, agressividade e insônia⁽¹²⁻¹⁴⁾. Alguns autores dividiram os pacientes em grupos ou classes de acordo com o perfil de SNP: a) Classe A - nenhum ou apenas 1 sintoma; b) Classe B (síndrome afetiva) – depressão, irritabilidade, ansiedade, apatia ou comportamento motor aberrante; c) Classe C (síndrome psicótica) – alucinações ou delírios⁽¹⁵⁾. Uma classificação semelhante foi elaborada por Van der Linde e colaboradores, a qual inclui: a) Sintomas afetivos – disforia, ansiedade, apatia ou transtorno do insônia; b) Psicose – delírios, alucinações; c) Hiperatividade – irritabilidade, agressividade, comportamento motor aberrante, desinibição ou euforia⁽¹⁶⁾.

Esses sintomas neuropsiquiátricos têm como consequências a sobrecarga de cuidador, piora da qualidade de vida⁽¹⁶⁾ e institucionalização do indivíduo^(17, 18) além do aumento da velocidade de perda cognitiva⁽¹⁹⁾. De modo semelhante, existe uma associação entre transtorno de insônia (TI) com declínio cognitivo, apatia, depressão⁽¹³⁾, dependência funcional⁽²⁰⁾, agressividade⁽²¹⁾ e sobrecarga de cuidador^(20, 21). Uma das teorias da fisiopatologia do TI nos pacientes com demência é a desregulação do marca-passo do ritmo circadiano localizado no núcleo supraquiasmático (NSQ)⁽²²⁾.

1.2. O papel do núcleo supraquiasmático no sono

O NSQ, localizado na região anterior do hipotálamo, contém neurônios que geram ciclos de aproximadamente 24h, conhecidos como ritmos circadianos. Estes regulam a temperatura corporal, secreção hormonal, apetite, despertar matinal e ciclo sono-vigília^(23, 24). O NSQ se sincroniza com sinais ambientais (do alemão *Zeitgeber*), como a presença de luz (ciclo claro-escuro), temperatura ambiente, prática de exercício físico, horários das refeições, interação social, e medicamentos para regular os ritmos circadianos^(25, 26).

1.3. Fatores que interferem no sono

Existem características individuais que interferem na ritmicidade do ciclo sono-vigília. São eles: a idade avançada^(25, 27, 28), a temperatura corporal^(29, 30), o sexo feminino⁽³¹⁾ e, o comprometimento cognitivo⁽³²⁾, sendo que a demência vascular confere a maior morbidade⁽³³⁾. A menor exposição à luz, ambiente associado à

redução do diâmetro da pupila, e opacidade do cristalino prejudicam a transmissão da luz pelo globo ocular até a retina^(24, 34, 35), o que atenua a secreção da melatonina, hormônio pineal que contribui com a regulação do ciclo sono-vigília ⁽³⁶⁻³⁸⁾.

A apnéia do sono⁽³⁹⁾ e movimentos periódicos das pernas⁽⁴⁰⁾ também interferem com a qualidade do sono por mecanismos distintos. Algumas comorbidades também podem prejudicar o sono, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade, doenças reumatológicas, doença pulmonar obstrutiva crônica⁽⁴¹⁾, infarto do miocárdio recente, depressão e distúrbios motores⁽⁴²⁾. Uma tendência de estudos longitudinais de base populacional, que empregam avaliações subjetivas e objetivas da dor e do sono, é que o TI prediz novos incidentes e exacerbações da dor crônica, sobretudo a articular. Desta forma, a deficiência de sono seria um preditor mais forte para dor do que o contrário, contribuindo para o desenvolvimento e manutenção da dor crônica ao interferir na inibição endógena da dor⁽⁴³⁾.

Fatores ambientais podem ser prejudiciais ao ritmo circadiano, como exposição a ruídos, luz noturna, cuidados à noite relacionados à incontinência urinária em residentes de instituições de longa permanência de idosos (ILPIs)⁽⁴⁴⁾, e medicamentos que interferem com o sono. São alguns exemplos desses medicamentos: corticóide, metilfenidato, teofilina e alguns antidepressivos (inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina)⁽⁴⁵⁾. Por outro lado, dois preditores da manutenção do ritmo circadiano sono-vigília são a atividade física⁽⁴⁶⁾ e atividades psicossociais⁽⁴⁷⁾.

1.4. Alterações do sono no envelhecimento

No envelhecimento, ocorre uma diminuição da atividade neuronal^(48, 49), comprometimento da quantidade e síntese de vasopressina, principal peptídeo do NSQ, e diminuição da sensibilidade aos sinais ambientes, que provocam uma redução da estabilidade e amplitude do marca-passo circadiano^(25-27, 50). Comumente, há uma diminuição do sono profundo (N3) e do sono REM, e um aumento do sono superficial (N1 e N2)^(51, 52). Consequentemente, o aumento dos despertares noturnos é a queixa mais comum entre os idosos, seguida por dificuldade em iniciar ou manter o sono⁽⁵³⁾, presença de cochilos diurnos⁽⁵⁴⁾, e sono não reparador^(49, 55). Os despertares noturnos podem estar associados à diminuição

na amplitude circadiana, enquanto o despertar matinal precoce ao avanço de fase no ciclo de temperatura corporal ⁽²⁴⁾. Apesar disso, alguns estudos comprovam que os idosos saudáveis conseguem manter uma boa qualidade de sono⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

De acordo com os Cadernos Eleitorais da Canberra e Queanbeyan (Austrália), a prevalência de insônia em indivíduos com mais de 70 anos na comunidade e nos residentes de ILPIs foi, respectivamente, 16% e 12%. A insônia foi associada à depressão, dor e uma pior auto-avaliação sobre a saúde do indivíduo⁽⁵⁹⁾. Na região de Veneto (Itália), dos 2.398 indivíduos da comunidade com mais de 65 anos, a prevalência de insônia em homens e mulheres foi, respectivamente, 36% e 54%, sendo o despertar noturno o sintoma mais comum em ambos os sexos. A depressão foi mais associada à insônia e ao despertar noturno, enquanto a deficiência física foi mais associada ao sono não reparador⁽⁵⁵⁾.

Nos Estados Unidos da América, 9.000 participantes com mais de 65 anos foram questionados se apresentavam algum destes cinco sintomas: dificuldade em adormecer, despertar noturno ou precoce, cochilo diurno e sono não reparador. Mais da metade relatou que pelo menos um dos cinco sintomas ocorreu na maioria das vezes. A dificuldade em iniciar ou manter o sono foi a mais prevalente (35-40%), seguida por sintomas de insônia (23-34%) e, raramente, sensação de bem-estar ao despertar pela manhã (7%-15%). As queixas de sono se correlacionaram a número maior de sintomas respiratórios, deficiências físicas, medicamentos sem prescrição, sintomas depressivos e pior auto percepção de saúde ⁽⁵³⁾.

No Brasil, em 2008, uma pesquisa realizada pelo Instituto Datafolha baseada em entrevistas, investigou a prevalência de queixas de sono em 2.110 participantes, maiores de 16 anos, pertencentes a todas as classes socioeconômicas, em 150 diferentes cidades ⁽⁶⁰⁾. A insônia foi mais prevalente entre as mulheres e, em 63% dos sujeitos entrevistados, relatou-se pelo menos uma queixa relacionada ao sono. A prevalência de queixas de sono aumentou com a idade, tendo sido semelhante entre habitantes de diferentes regiões brasileiras, bem como entre regiões metropolitanas e cidades menores. Com relação a queixas de sono com frequências superiores a 3 vezes por semana, as seguintes prevalências foram relatadas: 61% para roncos, 35% para insônia, 17% para pesadelos, 53% para movimentos das pernas e 37% para pausas respiratórias⁽⁶⁰⁾. Segundo outro estudo, realizado no município de Bambuí (MG), com 1.516 idosos, a prevalência de insônia foi de 38,9%, sendo mais frequente entre mulheres (45,3%)⁽⁶¹⁾.

1.5. A relação entre transtorno de insônia e cognição

A possível associação entre comprometimento cognitivo e TI tem sido alvo de estudos recentes. Indivíduos com TI exibem prejuízos de desempenho de magnitude pequena a moderada para várias funções cognitivas, incluindo memória de trabalho, memória episódica e alguns aspectos do funcionamento executivo⁽⁶²⁾. Estudos observacionais revelaram que indivíduos com transtorno de sono (TS) tinham um risco maior para comprometimento cognitivo e DA. Na população estudada, aproximadamente 15% dos casos de DA poderiam ser atribuídos a TS⁽⁶³⁾.

Estudos longitudinais evidenciaram que indivíduos com TS tiveram um risco maior de ocorrência de demência por todas as causas, incluso DA e demência vascular. A análise de subgrupo, constatou-se que o TI aumentou o risco apenas de DA⁽⁶⁴⁾. Uma meta-análise de cinco coortes prospectivas de base populacional evidenciou achados semelhantes, mas com o TI também se associando a um risco significativo de demência por todas as causas⁽⁶⁵⁾. Na população idosa, um estudo americano, realizado com 7.444 mulheres, encontrou um risco 36% maior de desenvolver declínio cognitivo leve ou demência naquelas que dormiam menos de 6 horas por dia⁽⁶⁶⁾.

A patogênese de algumas doenças neurodegenerativas, constituída pela relação entre o sono, o envelhecimento e a agregação de proteínas cerebrais, ganhou um novo componente, a insuficiência da depuração glinfática. O sistema glinfático, que é principalmente ativo durante o sono, limpa o cérebro de produtos residuais de proteínas cuja agregação é, até onde conhecemos, a base patogênica de algumas doenças neurodegenerativas. O fato dele se degradar com o envelhecimento pode sugerir uma relação causal entre TI e progressão sintomática de algumas demências neurodegenerativas⁽⁶⁷⁾.

1.6. Alterações do sono na doença de Alzheimer

Na DA, a neurodegeneração provoca uma desregulação progressiva do núcleo supraquiasmático, e o ritmo circadiano piora com o avançar da doença⁽²²⁾. Além disso, a transmissão colinérgica, que exerce a função de estruturação do sono REM, está reduzida em pacientes com DA⁽⁶⁸⁾. A prevalência de TI na DA varia entre 25% a 56%^(13, 20, 21, 69). Dentre os diversos sintomas, destacam-se: o aumento da latência do sono (tempo decorrido para adormecer), sono fragmentado por

despertares noturnos, despertar matinal precoce, sonolência diurna, hipersonolência e alteração do ciclo sono vigília^(20, 69). Em relação às fases da DA, a sonolência diurna é frequente na fase leve e moderada⁽⁷⁰⁾ e, quanto mais avançada a demência, maior a fragmentação do sono, o tempo de permanência na cama e a frequência de cochilos diurnos⁽³²⁾.

1.7. Diagnóstico do transtorno de insônia na doença de Alzheimer

Uma vez presente a queixa de má qualidade de sono dos pacientes com DA relatada por seus cuidadores ou familiares, abordagens diagnóstica e terapêutica são essenciais. O diagnóstico de TI nestes indivíduos pode ser realizado pelos critérios clínicos do DSM-V⁽¹⁾, ou seja, história clínica de insatisfação com a quantidade ou qualidade do sono associado a sintomas que ocorrem no mínimo 3 noites por semana durante 3 meses, apesar de oportunidades adequadas para dormir. Os principais sintomas são dificuldade em iniciar e/ou manter o sono, despertares noturnos com dificuldade em voltar a dormir, despertar muito cedo na manhã seguinte, fadiga ou falta de energia, sonolência diurna e comprometimento da função social ou interpessoal com efeito negativo na família ou cuidador⁽¹⁾. Após definir que trata-se de insônia em paciente com DA, faz-se necessária a intervenção terapêutica.

1.8. Tratamento não farmacológico do transtorno de insônia

A intervenção terapêutica em indivíduos com insônia divide-se em não-farmacológica e farmacológica⁽⁷¹⁾. O tratamento não-farmacológico, métodos educacionais (higiene do sono) e a terapia cognitivo-comportamental (TCC), são considerados de primeira escolha pelo baixo risco de efeitos adversos^(72, 73). A higiene do sono consiste em um conjunto de instruções psicoeducacionais que visam promover um sono de qualidade. Suas principais instruções são: evitar cochilos diurnos (para acumular a pressão ou o débito de sono); manter a regularidade dos horários de dormir e acordar; presença de ambiente silencioso, escuro e com temperatura agradável; evitar a prática de atividade física até seis horas antes do horário de dormir; não realizar grande refeição pouco tempo antes de dormir e evitar o consumo de bebidas e substâncias estimulantes (nicotina e cafeína) próximo ao horário de dormir⁽⁷⁴⁾.

A TCC aplica algumas técnicas comportamentais, como a terapia de controle

de estímulos, a compressão do sono e as técnicas de relaxamento. A terapia de controle de estímulos tem o objetivo de estabelecer um ritmo de sono-vigília ao fortalecer a associação da cama com a ideia de dormir. Recomenda-se ir para a cama apenas quando estiver sonolento, usar a cama apenas para dormir, atividade sexual ou recuperar-se de alguma enfermidade; sair da cama caso não tenha adormecido em aproximadamente 20 minutos e levantar-se todos os dias no mesmo horário⁽⁷⁵⁾.

A compressão do sono, consiste em reduzir o tempo na cama, cerca de 20 a 30 minutos por semana, com a finalidade de diminuir a latência de sono e os despertares, além de aumentar a qualidade e a eficiência do sono. As técnicas de relaxamento (relaxamento guiado por imagens, respiração diafragmática, meditação e relaxamento muscular progressivo) visam diminuir a excitabilidade fisiológica, cognitiva e a tensão muscular, contribuindo, assim, para um sono de melhor qualidade⁽⁷⁶⁾.

Ademais, as técnicas cognitivas (intenção paradoxal e reestruturação cognitiva) têm o objetivo de reduzir a preocupação com o TI, o monitoramento excessivo do sono e suas consequências. A intenção paradoxal é utilizada para insônia inicial quando há preocupação exagerada com o medo de não dormir. Desta forma, orienta-se o indivíduo a evitar ir para a cama e resistir a dormir, reduzindo a ansiedade antecipatória ao sono, gerando pressão de sono e aumentando a sua qualidade e eficiência⁽⁷⁷⁾. A reestruturação cognitiva visa reduzir a preocupação e os pensamentos disfuncionais ruminativos relacionados com a insônia e suas consequências, como permanecer na cama quando o indivíduo estiver acordado e monitorar excessivamente o tempo acordado e dormindo. Ao observar melhor seus comportamentos e perceber o ambiente de maneira mais objetiva, desenvolvem-se pensamentos mais realistas e saudáveis sobre o sono. Deste modo, reduz-se a latência de sono, a hipervigília, o tempo acordado após o sono e aumenta-se a eficiência do sono⁽⁷⁸⁾.

Há evidências de que a atividade física, outro tratamento não farmacológico, possa contribuir para melhorar o sono na população idosa^(79, 80). Um estudo constatou que 30 minutos de caminhada, três vezes por semana após dois meses, melhorou a qualidade do sono⁽⁸¹⁾. El-Kader e colaboradores demonstraram que exercícios aeróbicos realizados até 40 minutos em esteira, três vezes por semana,

durante seis meses, também foram eficazes em idosos, ao aumentar o tempo total do sono, a eficiência do sono e reduzir o tempo acordado após início do sono⁽⁸²⁾.

O uso da terapia de luz intensa (BLT) tem sido estudado em pacientes com demência, mas rendido resultados conflitantes. Alguns estudos demonstraram que a exposição à luz brilhante durante a manhã (normalmente > 1000 lux na córnea) melhora o sono noturno, aumenta a vigília diurna, reduz a agitação noturna, e consolida os padrões de repouso e atividade de indivíduos com DA⁽³⁸⁾. A exposição à luz à noite também se mostrou eficaz na consolidação dos ritmos de repouso e atividade e, em ajudá-las a dormir melhor à noite⁽³⁸⁾. No entanto, uma revisão sistemática não revelou evidência de sua eficácia no manejo do sono em pacientes com demência⁽⁸³⁾.

1.9. Tratamento farmacológico do transtorno de insônia

Quando abordagens não farmacológicas são ineficazes no tratamento de insônia, a intervenção farmacológica se faz necessária⁽⁷⁷⁾. A Academia Americana de Medicina do Sono recomenda os seguintes medicamentos no tratamento farmacológico em adultos: zaleplon, zolpidem de liberação rápida (hipnóticos não-benzodiazepínicos) e ramelteona (fármaco agonista de receptores melatoninérgicos) para insônia inicial; eszopiclona e zolpidem de liberação prolongada (hipnóticos não-benzodiazepínicos) para insônia inicial e intermediária; e suvorexant (antagonista do receptor de orexina) ou doxepina (antidepressivo tricíclico) em baixa dose para insônia intermediária⁽⁸⁴⁾. A insônia associada à depressão ou ansiedade, pode ser manejada com antidepressivos sedativos, como a trazodona, a agomelatina ou a mirtazapina. Antipsicóticos, como a quetiapina ou a olanzapina, podem ser utilizados em indivíduos com insônia associada a transtorno bipolar ou ansiedade grave⁽⁸⁴⁾. Similarmente, o tratamento da dor crônica associada à insônia pode se beneficiar de anticonvulsivantes como gabapentina ou pregabalina⁽⁸⁴⁾. A Sociedade Europeia de Investigação sobre o Sono reitera a recomendação de BZD, NBZD e antidepressivos sedativos por tempo limitado (4 semanas)⁽⁸⁵⁾. Apesar dessas indicações, há poucos estudos com metodologia robusta que suportam essas recomendações.

Uma vez que a população idosa tem maior propensão em apresentar efeitos adversos e interações medicamentosas, estratégias individualizadas na intervenção farmacológica da insônia têm suas particularidades, dentre elas a recomendação de

iniciar com doses baixas, mantendo a menor dose possível para alívio dos sintomas e por tempo limitado⁽⁸⁶⁾. Alguns medicamentos devem ser evitados em idosos, como por exemplo, os antidepressivos tricíclicos (efeitos anticolinérgicos), antipsicóticos (maior risco de Acidente Vascular Encefálico: AVE) e os benzodiazepínicos (maior risco de desenvolver comprometimento cognitivo, *delirium* e quedas)⁽⁸⁷⁾. A melatonina, apesar de evidências conflitantes de seu benefício na insônia⁽⁸⁵⁾, pode melhorar ligeiramente o início e a duração do sono⁽⁸⁶⁾. O Quadro 1 representa alguns fármacos disponíveis no Brasil para tratamento de insônia na população idosa.

Quadro 1- Fármacos disponíveis no Brasil para tratamento de insônia em idosos.

Fármaco	Dose no Idoso (mg/dia)	Tmax. / T1/2	Efeitos Adversos
Agonista de melatonina			
Ramelteona	8 mg	0,5 a 1,5 h / 1 a 2 h	Tontura, náusea e fadiga.
Antidepressivos sedativos			
Agomelatina	25 a 50	1 h / 1 a 2 h	Cefaleia, náusea e tontura.
Mirtazapina	7,5 a 30	2 h / 20 h	Hiponatremia e aumenta o apetite.
Trazodona	25 a 100	0,5 a 1 h / 5 a 9 h	Hipotensão ortostática, tontura e priapismo.
Drogas-Z			
Eszopiclona	1 a 2	1h / 9 h	Aumenta o risco de quedas, fratura e <i>delirium</i> .
Zopiclona	7,5	1,5 a 2 h / 5 h	Aumenta o risco de quedas, fratura e <i>delirium</i> .
Zolpidem	5 a 10	1,6 h / 2,5 h 1,4 h / 2,7 h 1,5 h / 2,8 h	Aumenta o risco de quedas, fratura e <i>delirium</i> .
Antipsicóticos atípicos			
Olanzapina	2,5 a 5	5 a 8 h / 33 h	Sintomas extrapiramidais, ganho de peso, hiperglicemia e aumento do colesterol. Risco de AVE, declínio e mortalidade em indivíduos com demência.
Quetiapina	25	1,5 h / 7 a 12 h	Sintomas extrapiramidais e ganho de peso. Risco de AVE, declínio cognitivo e mortalidade em indivíduos com demência.
Anticonvulsivantes			

Gabapentina	300	2 a 3 h / 5 a 7 h	Sonolência diurna, tontura, ataxia, tremor, visão turva, diplopia, nistagmo, mialgia e edema periférico.
Pregabalina	25 a 50	1 h / 6 h	Sonolência diurna, tontura, ataxia, confusão e edema periférico.

AVE: Acidente Vascular Encefálico; CI: contraindicado; LP: liberação prolongada; Tmax: tempo até atingir concentração máxima; T1/2: tempo de meia vida de eliminação

Fonte: Modificado pela autora, a partir de Einstein e col. 2020 (77, 84-87).

1.10. Tratamento farmacológico do transtorno de insônia na doença de Alzheimer

Esse é um capítulo especial dentro dos perfis de pacientes com insônia, pois há pouca evidência sobre o uso de medicamentos para tratamento de TI em pacientes com demência. Uma revisão sistemática não encontrou evidência de que a melatonina (até 10 mg)⁽⁸⁸⁻⁹¹⁾ nem o ramelteona sejam eficazes em pacientes com DA⁽⁹²⁾. Contudo, dois estudos realizados no nosso serviço demonstraram alguma evidência para apoiar o uso de uma dose baixa de trazodona (50 mg)⁽⁹³⁾ e zolpidem (10 mg)⁽⁹⁴⁾ em pacientes com DA. Um estudo piloto realizado com 15 mg de mirtazapina não mostrou efeitos terapêuticos significativos em pacientes insones com DA residentes na comunidade, muito provavelmente, pelo pequeno tamanho amostral. Contrariamente, esse mesmo estudo observou um aumento da sonolência diurna nesses pacientes⁽⁹⁵⁾.

1.11. Drogas- Z - Zopiclona

A redução da latência do sono em usuários de benzodiazepínicos (BZD) justifica seu frequente uso por adultos insones⁽⁹⁶⁾. Todavia, muitos efeitos adversos têm sido observados e relatados na literatura, dentre eles alteração da arquitetura do sono, reduzindo o sono REM e de ondas lentas, o que conseqüentemente pode prejudicar a cognição. Outros efeitos adversos relacionados a esses fármacos são quedas⁽⁹⁷⁾, dependência química e psíquica, tornando-os potencialmente inapropriados para idosos e pacientes com demência⁽⁹⁸⁾. Um grupo de fármacos não benzodiazepínicos (NBZD) denominados “Drogas-Z” (Zolpidem, Zaleplon, Zopiclona e Eszopiclone), com efeitos semelhantes aos benzodiazepínicos, parecem ter algumas vantagens comparadas aos benzodiazepínicos, sobretudo no que tange à menor sonolência diurna, risco de quedas e dependência⁽⁹⁹⁾. Além disso, são medicamentos que

aparentemente reduzem a latência do sono e melhoram a sua qualidade, sem repercussões diurnas⁽¹⁰⁰⁾.

Tanto os benzodiazepínicos como as “Drogas-Z” são moduladores alostéricos positivos do ácido γ -aminobutírico do tipo A (GABA_A), que se ligam a um sítio diferente daquele onde o próprio ácido γ -aminobutírico (GABA) se liga ao receptor e, assim, potencializa a sua ação. Existem três principais tipos de receptores GABA: GABA_A, GABA_B e GABA_C. O receptor GABA_A possui algumas subunidades diferentes de receptor, dentre eles, os tipos alfa (α), com seis isoformas (α 1 a α 6)⁽¹⁰¹⁾. Zopiclona é um fármaco quiral composto por uma mistura racêmica R e S da classe ciclopirrolonas. Embora apresente propriedades hipnosedativas, não é quimicamente relacionada aos benzodiazepínicos, sendo reconhecida como hipnótico não benzodiazepínico⁽¹⁰²⁾. Consiste em um agonista do receptor GABA_A e, portanto, aumenta a inibição neuronal relacionada ao GABA⁽¹⁰³⁾. Os efeitos ansiolíticos e hipnóticos são semelhantes aos BZDs, pois se liga ao mesmo complexo receptor. No entanto, os efeitos anticonvulsivante e relaxante muscular são menores⁽¹⁰⁴⁾.

A zopiclona não demonstra uma seletividade para os diferentes subtipos de receptores BZD e/ou GABA e, devido à sua meia-vida de eliminação, pode ser considerada um medicamento de ação curta ou intermediária, sendo um fármaco hipnótico eficaz, auxiliando na indução e manutenção do sono e, aumentando, portanto, a duração do sono, com reduzidos efeitos residuais⁽¹⁰⁵⁾. A zopiclona pode ser comercialmente encontrada nas apresentações de 3,75 mg, 5 mg e 7,5 mg, cuja dose ideal hipnótica é em torno de 7,5 mg/dia⁽¹⁰⁶⁾. No Brasil, a comercialização dá-se na apresentação de 7,5 mg (IMOVANE®)^(107, 108), cujas características farmacológicas estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2- Características farmacológicas de Zopiclona^(106, 108).

Tmax / T1/2 no adulto (idoso)	1,5 a 2 horas / 5 horas (8 horas)
Mecanismo de Ação	Hipnótico agonista do receptor GABA _A (subtipos α 1, α 2, α 3 e α 5), portanto aumenta a inibição neuronal relacionada ao GABA.
Ligação proteica	Apresenta 45% de ligação proteica plasmática (albumina).
Metabolização	Hepática pelo citocromo P450 CYP3A4 a metabólitos N-óxido zopiclona (ativo) e CYP2C8 a N-desmetil zopiclona (inativo).
Eliminação	Via urinária (80%) nas forma dos metabólitos e nas fezes (16%)
Indicações	Hipnótico indicado para insônia e que apresenta as seguintes propriedades farmacológicas: hipnótica, sedativa, ansiolítica, anticonvulsivante e relaxante muscular.
Contra indicações	Miastenia grave, insuficiência respiratória, síndrome de apneia do sono grave, insuficiência hepática grave e alergia à zopiclona.
Efeitos adversos	Disgeusia, sonolência residual, boca seca, tontura, cefaleia, queda, <i>delirium</i> , alergia, náusea, fadiga, comprometimento psicomotor (prejudica a capacidade de dirigir e operar máquinas durante as 12 h após administração) e amnésia anterógrada (dificuldade de se lembrar de eventos recentes).
Efeito paradoxal	Pode causar sintomas como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, desilusão, raiva, pesadelos, alucinações e comportamento inadequado.
Interações medicamentosas	Uso concomitante com antipsicóticos, opióides, hipnóticos, anticonvulsivantes, antidepressivos sedativos, anti-histamínicos e BZDs potencializa o seu efeito sedativo. Os níveis sanguíneos de zopiclona podem aumentar quando administrados junto com inibidores do CYP3A4 (eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, ISRS, ritonavir) e diminuir quando administrados junto com indutores do CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína).
Interações com alimentos	Os níveis sanguíneos de zopiclona podem diminuir quando administrados junto com alimentos que induzem o CYP3A4 como Erva de São João e toranja.
Advertência	Risco de causar sonambulismo (andar, dirigir, fazer chamadas telefônicas, prepara e comer alimentos), o uso crônico (mais de 4 semanas) pode levar ao abuso e dependência (física e psíquica); a

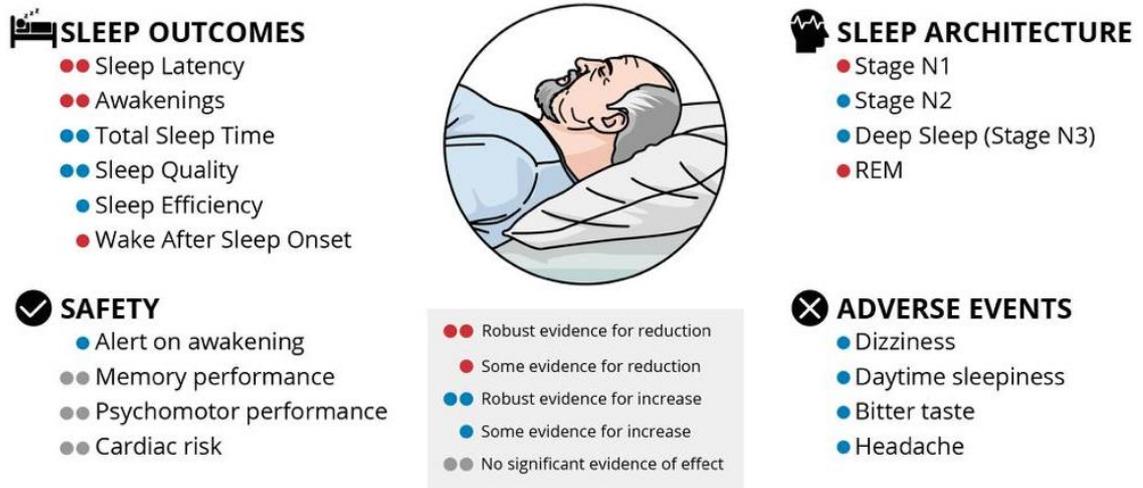
	interrupção abrupta pode resultar em fenômeno de retirada e insônia rebote e aumenta a incidência de suicídio sem relação causal estabelecida.
--	--

Tmax: tempo até atingir concentração máxima; T1/2: tempo de meia vida de eliminação; ISRS: inibidores seletivos da receptação de serotonina.

Dados que avaliam a magnitude das prescrições de zopiclona são escassos. No Canadá, entre os anos de 1996 a 2001, houve um substancial aumento do uso de zopiclona, ao que tudo parece, às custas do declínio do uso de alguns BZDs⁽¹⁰⁹⁾. Kassam, Carter & Patten realizaram a análise de uma amostra total de 5.383 indivíduos provenientes da província de Alberta (Canadá), com idade de 18 a 64 anos (idade média de 40,8 anos), e encontraram uma frequência geral de uso de hipnóticos (BZD e NBZD) de 3%. Dentre os hipnóticos avaliados, a zopiclona teve a maior frequência de uso (47,4%) seguida do lorazepam (28,7%) e do clonazepam (10,1%)⁽¹¹⁰⁾. Revisão sistemática recente⁽¹¹¹⁾, acerca do uso da zopiclona em idosos, aponta para benefício em alguns parâmetros como latência do sono, despertares noturnos, tempo acordado depois de iniciado o sono e tempo total de sono, Figura 1. Pode ser considerada uma droga bem tolerada e com baixa frequência de eventos adversos, não demonstrando impacto significativo no desempenho psicomotor e cognição. Infelizmente, essa revisão não foi acompanhada de uma metanálise devido à heterogeneidade dos estudos no que se refere às amostras e doses utilizadas.

Apesar de existirem evidências na literatura científica sobre o uso da zopiclona no tratamento de insônia em adultos⁽¹¹²⁾, não há estudos sobre este medicamento em pacientes com DA. Essa lacuna científica favorece o uso da zopiclona nesses pacientes, apesar da ausência de tal indicação na bula medicamentosa.

Figura 1- Zopiclona versus placebo em idosos baseado nos dados de revisão sistemática⁽¹¹¹⁾.



2. OBJETIVOS

2.1. Primário:

Investigar a eficácia do uso da Zopiclona 7,5 mg, comparada ao placebo, no tratamento da insônia em pacientes com doença de Alzheimer provável.

2.2. Secundários:

- Investigar o efeito da Zopiclona 7,5 mg, comparada ao placebo, na cognição em pacientes com demência de Alzheimer provável;
- Investigar o impacto da Zopiclona 7,5 mg comparada ao placebo, na funcionalidade em pacientes com demência de Alzheimer provável;
- Investigar a adesão ao tratamento com Zopiclona 7,5mg pelos pacientes com demência de Alzheimer provável.

3. MÉTODOS

3.1. Delineamento do estudo

Este estudo foi um ensaio clínico randomizado, triplo-cego (pacientes, avaliadores clínicos e analisadores de dados) e controlado com placebo, com 7 dias de análise de base, seguidos por 14 dias de intervenção, com administração de zopiclona 7,5 mg/dia ou placebo, em pacientes com demência por doença de Alzheimer provável e transtorno de insônia, tratados à razão de 1:1.

3.2. Cenário

O estudo foi realizado no Centro Multidisciplinar do Idoso (CMI) do Hospital Universitário de Brasília (HUB), um centro de referência no atendimento a pacientes com demência no Distrito Federal, entre outubro de 2016 e abril de 2020.

3.3. Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília (UnB), sob número 002262/2016, regulado pela CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), de acordo com a Portaria n° 196/96, do Conselho Nacional de Saúde. Encontra-se inscrito na plataforma *Clinical Trials, Protocol*

Registration and Results System, do *US National Institute of Health* (NIH) (identificação: NCT03075241). Ademais, foi executado conforme a Declaração de Helsinki e Diretrizes Europeias de Boas Práticas Clínicas.

3.4. Participantes

A triagem foi realizada nos indivíduos atendidos nos ambulatórios específicos de pacientes com demência, de acordo com os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão). Os pacientes selecionados foram divididos em dois grupos (Zoplicona e placebo) e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido por escrito de cada cuidador formal ou representante legal.

Critérios de Inclusão:

1. Indivíduos de ambos os sexos com cinquenta e cinco anos de idade ou mais;
2. Indivíduos, familiares ou cuidadores que aceitassem participar do estudo e fossem hábeis a assinar o TCLE;
3. Pacientes com diagnóstico de demência por Doença de Alzheimer provável com os seguintes critérios:
 - a. Transtorno neurocognitivo maior, segundo critérios propostos pelo DSM-V (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição)⁽¹⁾;
 - b. DA provável, Segundo o *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA)⁽¹¹³⁾;
 - c. Escore isquêmico de Hachinski ≤ 4 ⁽¹¹⁴⁾;
 - d. Mini-exame do estado mental (MEEM)^(115, 116) entre 0 e 24;
 - e. Escore na escala de depressão de Cornell < 6 ^(117, 118).
4. Análise actigráfica demonstrando média do tempo total de imobilidade < 7 horas por noite, ou ≥ 3 despertares noturnos, entre as 8 horas da noite e 8 horas da manhã do dia seguinte, durante o período de rastreamento (1 semana);
5. Apresentar quadro clínico compatível com transtorno de insônia, segundo critérios do DSM-V⁽¹⁾;
6. Preencher, adicionalmente, os critérios diagnósticos de insônia em pacientes com DA provável sugerido por Yesavage e colaboradores⁽¹¹⁹⁾;

a. O paciente com queixa de insônia e/ou hipersonia diurna (expressa pelo paciente ou relatada pelo cuidador). A insônia poderia estar ou não associada a transtornos comportamentais. O sono foi avaliado pelo item do Inventário Neuropsiquiátrico (NPI)^(120, 121) que trata sobre distúrbios do comportamento noturno (dificuldade para iniciar o sono; levantar à noite, exceto para ir ao banheiro uma ou duas vezes; perambulação noturna; despertares noturnos; acordar e se vestir com intenção de sair, pensando que já está de dia; acordar cedo demais, antes da hora habitual; dormir demais de dia; apresentar algum outro comportamento noturno que o incomoda). Foram incluídos pacientes com insônia cuja frequência era ≥ 2 (às vezes, cerca de uma vez por semana) e intensidade ≥ 2 (moderada-comportamentos noturnos perturbavam o paciente e o sono do acompanhante);

b. A insônia observado não estava presente antes do diagnóstico de DA;

c. Outras comorbidades, especialmente o *delirium*, depressão, dor crônica e uso de medicações poderiam estar presentes, mas não concorriam para os sintomas primários;

d. Outros transtornos do sono (movimento periódico dos membros, síndrome das pernas inquietas e síndrome da apneia obstrutiva do sono) poderiam estar presentes, mas não concorriam para os sintomas primários;

e. O transtorno de sono (TS) não poderia ser caracterizado como parassonia, ou seja, comportamentos anormais durante o sono⁽¹²²⁾

7. Desgaste do cuidador, avaliado pelo item do NPI^(120, 121), que trata sobre distúrbios do comportamento noturno, ≥ 2 (leve); esse item varia de 0 (nenhum desgaste) a 5 (extremo desgaste);

8. Tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética de crânio nos 12 meses que antecederam o rastreamento consistente com o diagnóstico de provável Doença de Alzheimer sem outras comorbidades clinicamente importantes; caso ocorressem sinais ou sintomas de AVE ou outro acometimento cerebral durante o período do estudo, o paciente deveria ser submetido a nova avaliação de imagem cerebral;

9. Se estivessem em uso de inibidores da acetilcolinesterase, antagonistas da N-metil-D-aspartato (NMDA) ou outros psicotrópicos em mesma posologia por pelo menos 4 semanas que antecederam o rastreamento e, sem intenção de mudança da dose no período do estudo;

10. Condições físicas que possibilitassem a utilização do aparelho de actigrafia durante o período do estudo;

11. Capacidade de ingestão oral do fármaco e participar de todas as etapas do estudo;

12. Residir na comunidade, permanecendo em domicílio durante o período de estudo, sem perspectivas de mudanças nesse intervalo;

13. Residir com familiar ou cuidador que estivesse presente durante a noite e assumisse o papel de cuidador principal durante o período de estudo, inclusive conciliando as visitas com o paciente ao centro de estudo, bem como respondendo perguntas a cerca dos detalhes ocorridos com o paciente, fornecendo medicação, preenchendo o diário do sono e relatando os eventos adversos.

Critérios de Exclusão:

1. Critérios clínicos (DSM-V)⁽¹⁾ para esquizofrenia, transtornos esquizoafetivos, transtornos delirantes ou do humor com características psicóticas;

2. Transtorno do sono agudo desenvolvido nas 2 primeiras semanas antes do rastreo, podendo ser associado a doença aguda ou *delirium*;

3. Condição médica insegura ou instável que impeça o uso dos medicamentos;

4. Paciente relutante em manter abstinência de cafeína após 2 horas da tarde durante o período de estudo;

5. Paciente relutante em manter ingestão alcoólica limitada a 2 doses/dia e somente 1 dose após às 18 horas durante o período de estudo;

6. Uso de drogas com importante efeito anticolinérgico;

7. Ter sintomas psiquiátricos ou comportamentais intensos o bastante no rastreo, que justificassem, segundo a opinião do investigador, o início de psicotrópico ou um aumento da dose do antipsicótico já utilizado;

8. Ter participado de estudo com medicações nos 6 meses anteriores ao rastreo.

3.5. Procedimentos

Os procedimentos do estudo aconteceram em três etapas distintas: visita de triagem (rastreo), visita basal e visita pós-intervenção. Antes de qualquer procedimento, os pacientes e/ou representante legal que aceitaram participar voluntariamente do estudo assinaram o TCLE, após receberem orientação sobre o

mesmo e terem todas as suas dúvidas sanadas.

Na primeira visita (rastreo), cada paciente foi avaliado pelo médico pesquisador com obtenção de histórico de doenças crônicas pré-existentes, uso de medicação contínua, registro de exames complementares, realização de testes, exame físico geral e neurológico breve. O diagnóstico de provável DA foi baseado em história clínica, informações coletadas do prontuário, resultados de exames complementares (exame de sangue, tomografia ou ressonância de crânio). Escore isquêmico de Hachinski⁽¹¹⁴⁾ foi empregado para excluir demência vascular. A escala de depressão na demência de Cornell^(117, 118) foi utilizada para descartar esse transtorno como comorbidade à DA. O diagnóstico de insônia também foi norteado pela história clínica e pelo item que trata sobre alterações do comportamento noturno do Inventário Neuropsiquiátrico – NPI^(120, 121). Ao final, foi fornecido o diário do sono ao acompanhante, sendo orientado que esse fosse preenchido por sete dias, identificando o dia da semana, número de cochilos diurnos (horário de início e término), horários em que o paciente fosse para cama, apagasse as luzes, acordasse pela manhã, e saísse da cama. Ademais, o actígrafo foi colocado no pulso dominante do paciente por sete dias.

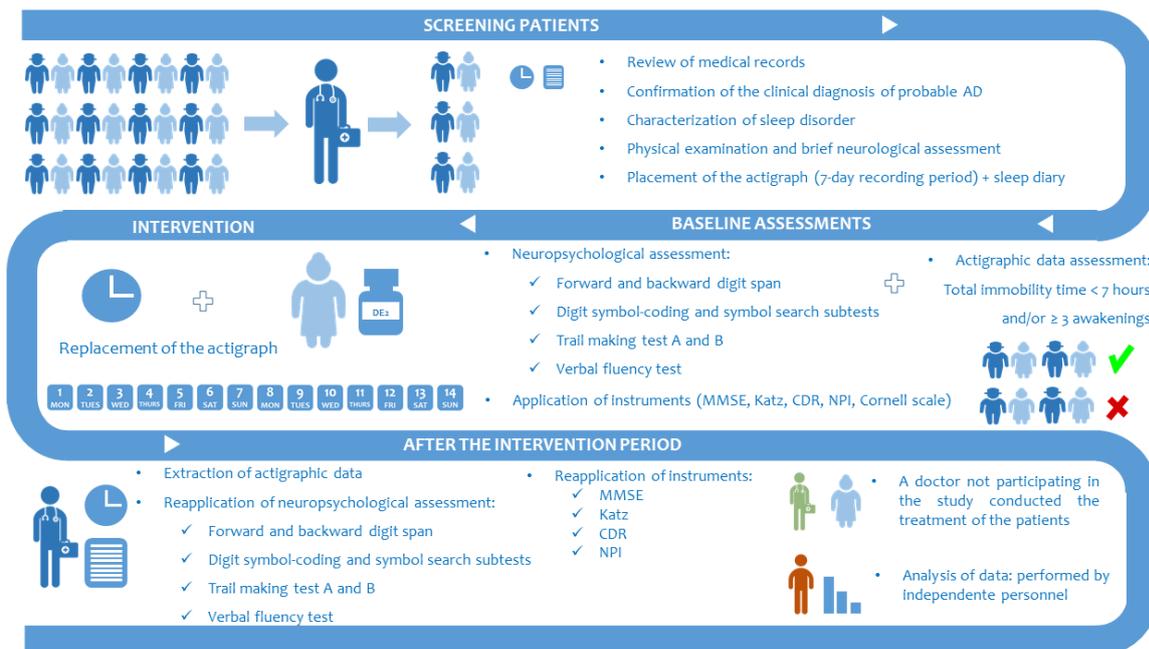
Na segunda visita (basal), a médica pesquisadora realizou a análise dos diários do sono e extraiu os dados dos actígrafos deste período basal de 7 dias, com o intuito de proceder a análise do sono desses indivíduos. Os pacientes com tempo médio total de imobilidade < 7 horas por noite⁽¹²³⁾ e/ou ≥ 3 despertares noturnos e, que preencheram os demais critérios de inclusão e exclusão, prosseguiram na avaliação. Posteriormente, foram avaliadas a cognição, funcionalidade e a fase da demência pelos escores, respectivamente, do MEEM⁽¹¹⁶⁾, do índice de Katz⁽¹²⁴⁾ e da escala clínica de demência (CDR)⁽¹²⁵⁾. De forma contínua, foram aplicados os seguintes testes cognitivos, a saber: subtestes da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III: códigos e procurar símbolos)^(126, 127), teste de dígitos na ordem direta e inversa^(127, 128), teste de trilhas A e B⁽¹²⁹⁾, teste de evocação tardia de figuras⁽¹³⁰⁾ e teste de fluência verbal⁽¹³¹⁾.

Os pacientes elegidos receberam um frasco randomizado e mascarado por código alfa-numérico, contendo 15 cápsulas idênticas de placebo ou de zopiclona 7,5 mg. O cuidador responsável pelo paciente foi orientado a administrar, por 14 dias, uma única cápsula ao paciente até às 21 horas e conduzi-lo à cama imediatamente. O actígrafo foi recolocado nessa consulta e retirado após um

período de 14 dias de uso. Foi solicitado o preenchimento pelo familiar ou cuidador de um novo diário do sono durante o período do uso do actígrafo. Os participantes foram orientados a evitar consumo de bebida rica em cafeína após às 14 horas, limitar o uso de álcool a duas doses diárias, no máximo, e somente 1 dose após às 18 horas durante o período de estudo, e não realizar mudança nos seus medicamentos de uso contínuo.

Na visita pós-intervenção, após o período de 14 dias, o paciente e familiar (ou cuidador) retornaram com o diário do sono preenchido, o actígrafo e o frasco de medicamento para serem devolvidos. A médica pesquisadora realizou exame físico geral e neurológico breve, contagem dos comprimidos remanescentes dos frascos, registro dos efeitos adversos relatados espontaneamente no questionário estruturado, e a extração dos dados dos actígrafos. Os seguintes testes e escalas foram reaplicados: NPI, índice de Katz, CDR, MEEM, subtestes da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III: códigos e procurar símbolos), teste de dígitos na ordem direta e inversa, teste de trilhas A e B, teste de evocação tardia de figuras e teste de fluência verbal. Um médico, não participante do estudo e sem envolvimento com a análise dos dados, foi responsável pela quebra do segredo da randomização e condução do tratamento do paciente (Figura 2).

Figura 2- Procedimentos realizados no estudo⁽⁹⁴⁾.



3.6. Instrumentos

Diário do Sono

O diário do sono é um instrumento utilizado para obter de forma subjetiva o padrão do sono por meio de registro de horários específicos dentro da rotina do indivíduo. No nosso estudo, o preenchimento foi realizado pelos cuidadores/familiares, devido à limitação dos nossos pacientes com demência. Foi solicitado que cada familiar/cuidador anotasse os horários em que o paciente foi para cama, desligou a luz, acordou, saiu da cama, assim como, o início e término dos cochilos durante o dia. Caso o paciente retirasse o actígrafo do braço, foi orientado a anotar o dia e horário e, recolocá-lo, imediatamente. No nosso estudo, o diário do sono foi utilizado de forma complementar às análises actigráficas, com o objetivo de definir a janela de análise do período do sono, ou seja, o tempo que o paciente permaneceu na cama e fora da mesma. Ao final da pesquisa, foi pedido que o cuidador/familiar classificasse, subjetivamente, a impressão global do tratamento entre pior, igual, melhor e muito melhor.

Actígrafo

O presente estudo utilizou a actimetria como medida objetiva dos padrões de sono-vigília durante 21 dias contínuos, sendo 7 dias de período basal, e 14 dias de período de intervenção (Tabela 1).

Os actígrafos são aparelhos pequenos, portáteis, que detectam o movimento físico, geram um sinal interno a cada momento e armazenam a informação. O actígrafo apresenta um acelerômetro miniaturizado contendo um cristal piezoelétrico em balanço, devendo ser utilizado no pulso dominante (Mini Motionlogger Actigraph® Ambulatory Monitoring, Inc.). O cristal é um sensor bilaminado, cuja voltagem varia durante a mudança de direção de seu movimento, gerando uma voltagem a cada movimento. Os actígrafos registram a informação com intervalos previamente determinados (usualmente 60 segundos). A partir da aplicação de um algoritmo (automaticamente realizado pelo software que acompanha o aparelho), têm-se a determinação do período sono-vigília. A depender do intervalo escolhido, uma quantidade maior ou menor de informações pode ficar armazenada⁽¹²³⁾.

Os actígrafos (Figura 3) utilizados neste estudo foram do modelo ActTrust® - AT0503 (Condor Instruments®)⁽¹³²⁾ e seus dados actigráficos analisados por meio do software ActStudio® (versão 1.0.5.3). A detecção e os registros dos dados foram

realizados por meio do método *wake threshold selection*, que computa a quantidade de tempo por época onde o nível do sinal produzido em resposta ao movimento está acima de algum limiar⁽¹³³⁾. O algoritmo de Cole & Kripke (1992)⁽¹³⁴⁾ foi utilizado para o cálculo da estimativa da duração de sono e vigília, e a base utilizada para o cálculo do intervalo de sono foi de 10 minutos de imobilidade para início do sono, e de 10 minutos de agitação para o término do sono. Após a análise computadorizada dos dados, para cada sujeito, foi obtido um actígrama e o sumário das médias dos intervalos.

Figura 3 - Imagem representativa do actígrafo utilizados no estudo.



Tabela 1- Descrição das variáveis objetivas do sono utilizadas no estudo.

Variável	Descrição
Tempo Total de Sono Principal (TTSP)	Período de maior duração de sono iniciado a partir das 20h, calculado por algoritmo computadorizado durante o período de 20:00h às 8:00h.
Percentual do sono noturno (%S)	Porcentagem de tempo dormido nas 12 horas noturnas.
Tempo acordado após iniciar o sono principal (WASO)	Calculado por algoritmo computadorizado durante o período de 20:00h às 8:00h.
Número de despertares durante o sono principal	Número de despertares após o início do sono e antes do despertar pela manhã.
Tempo Total de Sono Diurno (TTSD)	Calculado por algoritmo computadorizado compreendido no período contínuo de 12 horas, computados das 8:00h às 20:00h.
Número de cochilos durante o período diurno	Período de sono (diurno) maior que 10 minutos.

Testes cognitivos e escalas

Na tentativa de avaliar o impacto da zopiclona e do placebo no sono, funcionalidade e nas principais funções cognitivas, que abrangem a memória, atenção, linguagem, funções executivas, conceituação e abstração, e habilidades construtivas, foram utilizadas escalas e testes cognitivos validadas para essas finalidades (Tabela 2).

Escala Isquêmica de Hachinski

A Escala Isquêmica de Hachinski (Anexo D) utiliza dados de anamnese e exame físico e, eventualmente, achados em exames de neuroimagem, e sugere maior ou menor probabilidade de doença cerebrovascular, na etiologia da demência e, assim, ajudando no diagnóstico diferencial entre doença de Alzheimer e demência vascular. Foi atribuída uma pontuação a cada sintoma ou sinal a saber: 2 pontos para início súbito, 1 ponto para evidência de aterosclerose, 1 ponto quando piora em degraus, 2 pontos para sintomas neurológicos, 2 pontos quando o curso flutuante, 2 pontos para sinais neurológicos, 1 ponto para confusão noturna, 1 ponto quando personalidade preservada, 1 ponto para depressão, 1 ponto para queixas somáticas, 1 ponto para instabilidade emocional, 1 ponto para Hipertensão Arterial Sistêmica, e 2 pontos quando tinha evidência de Acidente Vascular Encefálico. Escore total correspondeu a 18 pontos e, valores maiores do que 7, foram classificados como demência vascular⁽¹¹⁴⁾.

Inventário Neuropsiquiátrico- NPI

Foi utilizado o item do NPI que avalia os distúrbios do sono e do comportamento noturno (Anexo D), direcionadas ao cuidador. Procedeu-se com as seguintes perguntas, apresentando opções de respostas dicotômicas (sim/não):

O(a) paciente:

- a- Tem dificuldade para adormecer?
- b- Se levanta à noite (não consideramos se paciente se levantar no máximo 2 vezes à noite para ir ao banheiro e dormir imediatamente)?
- c- Perambula, anda de um lado para o outro ou se envolve em atividades inadequadas para noite?
- d- Acorda você durante a noite?

- e- Acorda à noite, se veste e planeja sair pensando que já é de manhã e que está na hora de começar o dia?
- f- Acorda de manhã muito cedo (mais cedo do que o seu hábito)?
- g- Dorme excessivamente durante o dia?
- h- Tem algum outro comportamento à noite que incomoda você?

A frequência dos sintomas e/ou comportamentos foram mensuradas através das seguintes pontuações: 1 ponto quando os mesmos ocorreram ocasionalmente (menos que 1 vez por semana), 2 pontos quando ocorreram às vezes (cerca de 1 vez por semana), 3 pontos quando os sintomas se manifestaram frequentemente, ou seja, várias vezes por semana, mas menos do que todos os dias, e 4 pontos quando fossem muito frequentemente (uma vez ou menos por dia durante todas as noites).

Em relação à gravidade, os sintomas e/ou comportamentos foram graduados e pontuados conforme a intensidade, a saber: 1 ponto quando os mesmos eram leves (não eram particularmente perturbadores); 2 pontos quando moderados, ou seja, os comportamentos noturnos perturbavam o paciente e o sono do acompanhante, e 3 pontos quando eram graves, onde o paciente ficava muito angustiado à noite e o sono do acompanhante era visivelmente perturbado. O escore final foi obtido a partir da multiplicação dos escores da frequência pela gravidade dos sintomas e/ou comportamentos.

O nível do desgaste do cuidador foi avaliado através das seguintes pontuações: 0= nada; 1= quase nada; 2= levemente; 3= moderadamente; 4= muito e 5= extremamente^(120, 121).

Escala de Cornell

A Escala de Cornell (Anexo D) é um instrumento de rastreio de depressão em indivíduos com demência. Solicitou-se que cada cuidador identificasse os sintomas do participante, ocorridos na semana anterior à entrevista. Foram questionados a respeito dos seguintes sintomas:

- a- Sinais relacionados ao humor: ansiedade, tristeza, falta de reatividade a eventos prazerosos, irritabilidade;

- b- Distúrbios do comportamento: agitação, retardo motor, queixas físicas múltiplas, perda do interesse;
- c- Sinais físicos: perda do apetite, perda de peso, falta de energia;
- d- Funções cíclicas: variação diurna do humor, dificuldade em iniciar o sono, despertares múltiplos durante o sono, despertar precoce pela manhã;
- e- Distúrbio ideativo: ideação suicida, autoestima pobre, pessimismo, delírios congruentes com o humor.

Foi atribuída uma pontuação a cada item (0= ausente; 1= leve ou intermitente; 2= grave), sendo que a opção “a = incapaz de avaliar” também foi proposta. Escore total correspondeu a 38 pontos. Valores menores que 6 foram classificados como ausência de depressão, maiores que 10 para provável depressão, e maiores que 18 para depressão maior ^(117, 118).

Mini-exame do Estado Mental

O Mini-exame do Estado Mental ou MEEM (Anexo D) é constituído de duas partes, uma que abrange orientação, memória imediata, atenção, cálculo e evocação com pontuação máxima de 21 pontos e, outra que aborda habilidades específicas como nomear objetos, repetir uma frase, compreender e obedecer comandos, escrever uma frase e copiar um desenho, com pontuação máxima de 9 pontos, totalizando um escore de 30 pontos. É observada influência da escolaridade sobre os escores totais do MEEM. Os valores mais altos do escore indicam maior desempenho cognitivo, enquanto pontuações entre 0 e 24 são sugestivos de quadro demencial segundo recomendações sugeridas por Folstein e colaboradores⁽¹¹⁵⁾.

Para avaliação da orientação temporal e espacial, foi solicitado que o examinando respondesse as seguintes perguntas: Qual é o dia da semana, dia do mês, mês, ano e hora aproximada? Qual local específico (andar ou setor), instituição (residência, hospital ou clínica), bairro ou rua próxima, cidade e estado no qual nos encontrávamos? Para a verificação da capacidade de registro, foram ditadas três palavras (GELO, LEÃO e PLANTA) pausadamente e com dicção clara. O examinando foi orientado a repetí-las logo após, em qualquer ordem e registrado o número de palavras evocadas. Para a certeza que o examinando compreendeu as três palavras para a evocação tardia, foram repetidas até três vezes. Referente às provas de atenção e cálculo, foi solicitado que o examinando realizasse os seguintes cálculos: 100-7; 93-7; 86-7; 79-7 e 72-7. Posteriormente à etapa anterior,

foi solicitado que o examinando respondesse ao seguinte comando: “Há alguns minutos, o Sr(a). repetiu uma série de três palavras. Por favor, diga-me agora quais ainda se lembra”, no intuito de avaliar a sua capacidade de evocação.

Para o exame da linguagem, foi solicitado ao examinando que nomeasse os seguintes objetos: caneta e relógio. Solicitado, ainda, que repetisse a seguinte frase (pronunciada em voz alta, bem articulada e lentamente): “NEM AQUI, NEM ALÍ, NEM LÁ”. Foi dada ao entrevistado uma folha de papel, na qual encontrava-se escrito, em letras grandes: “FECHE OS OLHOS”. Requisitou-se que o mesmo lesse o papel e obedecesse ao comando da frase. Subsequentemente, foi solicitada o cumprimento da instrução: “Pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão”. Ademais, foi requisitado ao examinando que escrevesse uma frase completa, de sua escolha, em um papel em branco. Por fim, foi fornecido um desenho de dois pentágonos com intersecção de um ângulo e solicitado ao examinando que copiasse tal desenho.

Escala clínica de demência- CDR

A Escala Clínica de Demência (CDR) é um instrumento dividido em seis categorias: memória, orientação, julgamento ou solução de problemas, relações comunitárias, atividades no lar ou de lazer, e cuidados pessoais (Anexo D). Cada uma dessas seis categoriais foram classificadas em 0 (nenhuma alteração); 0,5 (questionável), 1 (demência leve), 2 (demência moderada) e 3 (demência grave). A categoria memória foi considerada principal, ou seja, com maior significado e as demais categorias foram secundárias. No intuito de classificar o mais adequadamente possível cada categoria, foi solicitado ao informante que contasse fatos do cotidiano do paciente, comparando-os ao seu desempenho passado. A classificação final do CDR foi obtida pela análise dessas classificações por categorias⁽¹²⁵⁾.

Índice de Katz

O Índice de Katz (Anexo D) teve como objetivo avaliar as atividades básicas de vida diária para mensurar a capacidade funcional do idoso no desempenho de seis atividades. Foram direcionadas, ao cuidador, questões referentes à necessidade do paciente em desenvolver as seguintes atividades: tomar banho,

vestir-se, usar o banheiro, transferir-se, ter continência (urinária e fecal) e alimentar-se.

Uma pontuação entre 0 e 2 indicou que o idoso era totalmente dependente, ou seja, não possuía habilidade para desempenhar tarefas básicas de autocuidado. Pontuação entre 3 e 5 indicou uma dependência parcial, podendo o idoso requerer ou não de auxílio. Pontuação igual a 6 identificou que o idoso era independente, ou seja, não necessitava de auxílio para desempenhar as atividades básicas de vida diária⁽¹³⁵⁾.

Teste de evocação tardia de figuras

Este teste (Anexo D) avaliou a capacidade do indivíduo em identificar, nomear, evocar e reconhecer 10 figuras (sapato, casa, pente, chave, avião, balde, tartaruga, livro, colher e árvore). Apresentou-se uma folha de papel plastificado com as 10 figuras desenhadas e perguntou-se: “Que figuras são estas?”. Terminadas as etapas de percepção e nomeação, escondeu-se a folha e perguntou-se: “Que figuras eu acabei de lhe mostrar?”. O número de itens evocados correspondeu a Memória Incidental. Ao terminar, entregou-se novamente a folha ao examinando e falou-se: “Olhe bem e procure memorizar estas figuras”. O tempo máximo permitido foi de 30 segundos. O número de itens evocados correspondeu a Memória Imediata. Novamente, escondeu-se a folha e perguntou-se: “Que figuras eu acabei de lhe mostrar?”. O número de itens evocados forneceu o escore do Aprendizado. Ao terminar, entregou-se novamente a folha ao examinando e falou-se: “Olhe bem e procure memorizar estas figuras”. O tempo máximo permitido foi de 30 segundos.

Neste momento interrompeu-se o teste para realização de outros testes (Teste de dígitos diretos e inversos, Códigos, Procurar símbolos e Teste de trilhas A e B). Terminados os outros testes, perguntou-se: “Quais figuras eu lhe mostrei há alguns minutos?”. Se necessário, reforçou-se, dizendo que eram figuras desenhadas numa folha de papel plastificada. O examinando tinha até 60 segundos para responder. O número de itens evocados forneceu o escore de Memória tardia. Em seguida, apresentou-se uma folha plastificada contendo 20 figuras e explicou-se: “Aqui estão as figuras que eu lhe mostrei hoje e outras figuras novas. Quero que você me diga quais você já tinha visto há alguns minutos”. O número de itens

reconhecidos forneceu o escore de Reconhecimento. No nosso estudo foi utilizado apenas o escore de Memória Tardia⁽¹³⁰⁾.

Subteste Dígitos (Teste de dígitos diretos e inversos)

Este teste (Anexo D) foi composto de oito séries de números para ordem direta e sete para inversa, sendo que as duas tarefas foram aplicadas de forma independente uma da outra. Uma série de sequências numéricas foram apresentadas oralmente, onde o examinando as repetiram literalmente, na ordem direta e inversa. Cada item foi formado de dois conjuntos de dígitos constituindo em duas tentativas, sendo ambas aplicadas. A ordem direta foi aplicada em primeiro lugar, seguida pela inversa, que foi administrada independentemente se o examinando fracassasse totalmente na primeira. A aplicação foi suspensa após o fracasso nas duas tentativas do mesmo item e, este subteste, não apresentou tempo limite. Pontuação máxima no subteste: 30 pontos (ordem direta: 16 pontos; ordem inversa: 14 pontos)^(127, 128).

Teste Códigos

Esse teste (Anexo D) consiste em uma série de números, cada um associado a um símbolo (semelhante a um hieróglifo) correspondente. Usando uma chave, foi solicitado que o examinando desenhasse os símbolos sob o número correspondente, no máximo de quadrados que conseguisse, um após o outro, sem pular nenhum, dentro de um tempo limite de 120 segundos. A pontuação foi determinada com um ponto para cada símbolo desenhado corretamente dentro do tempo limite, não pontuando-se os itens feitos fora da sequência. Pontuação máxima: 133 pontos^(126, 127).

Procurar símbolos

Correspondeu a uma série de símbolos pareados (Anexo D), cada qual constituído de um grupo modelo (dois símbolos) e de um grupo de procura (cinco símbolos). Foi solicitado que o examinando, em um tempo limite de 120 segundos,

assinalasse no quadro apropriado, se um símbolo-modelo se encontrava no grupo de procura. Contou-se o número de respostas marcadas corretamente e, de igual forma, somou-se as respostas que não estavam corretas. A pontuação final foi o resultado obtido da subtração do número de erros do número de acertos. A resposta foi considerada incorreta se o examinando marcasse ambos os quadrados (sim e não). Os elementos não respondidos não foram inclusos neste cálculo. Pontuação máxima: 60 pontos^(126, 127).

Teste das trilhas A e B

Consistiu em duas etapas, sendo que, na primeira (trilha A) foi solicitado que o indivíduo tracejasse, com um lápis, linhas conectando 25 números circulados em ordem crescente, dispostos aleatoriamente em uma página. Na segunda etapa (trilha B), o indivíduo foi orientado a traçar linhas conectando alternadamente círculos com 25 letras e números em uma sequência crescente, que se encontram distribuídos de forma aleatória em uma folha (Anexo D). Neste teste, foi avaliado o número de erros cometidos em cada parte⁽¹²⁹⁾.

Teste de Fluência verbal (categoria animais)

Nesse teste (Anexo D) solicitou-se ao examinado, em um tempo limite de 1 minuto, que falasse em voz alta o maior número de animais que lembrasse. Se houvesse denominações diferentes para um animal segundo o sexo, foram consideradas as duas respostas. O escore final correspondeu ao número total de animais⁽¹³¹⁾.

Tabela 2 - Descrição das escalas e testes utilizados no estudo.

Escala / Teste	Descrição
Mini Exame do Estado Mental ^(115, 116)	Instrumento de rastreio que avalia desempenho cognitivo global, cuja pontuação varia de 0 a 30. Quanto maior o escore, melhor desempenho pontuações, sendo que entre 0 e 24 são sugestivos de demência.
CDR (Clinical Dementia Rating) ^{(125)*}	Avalia memória, orientação e a capacidade de solucionar problemas, realizar atividades da comunidade, doméstica e cuidados pessoais sendo classificada como: 1 (demência leve); 2 (demência moderada); e 3 (demência grave).
Hachinsky ^{(114)*}	Utiliza dados de anamnese, exame físico e achados em exames de neuroimagem para ajudar na etiologia da demência. Quanto para maior o escore maior a probabilidade de doença cerebrovascular (demência vascular).
Escala de Katz ^{(124, 135)*}	Escala descritiva que avalia desempenho em atividades básicas da vida diária (funcionalidade), cuja pontuação varia de 0 a 18. Quanto maior o escore, maior a independência.
Escala Cornell ^{(117, 118)*}	Instrumento para auxiliar em pesquisa farmacológica e em estudos sobre a evolução de sintomas depressivos em pacientes com demência. Sua pontuação varia de 0 a 38, sendo quanto mais elevada, mais sintomas depressivos.
NPI ^{(120, 121)*} (Inventário Neuropsiquiátrico – subitem sobre distúrbios do sono e do comportamento noturno)	Percepção do cuidador acerca da gravidade e frequência das principais alterações comportamentais em demência. A pontuação do item varia de 0 a 12, sendo quanto mais elevada, maior o comprometimento.
Teste de Evocação Tardia de Figuras ⁽¹³⁰⁾	Avalia memória e atenção.
Subtestes do WAIS-III – teste de dígitos na ordem direta e inversa ⁽¹²⁸⁾ , códigos e procurar símbolos	Avaliam memória de trabalho, atenção sustentada e dividida, flexibilidade cognitiva, concentração e velocidade de processamento.
Teste de Trilhas A e B ⁽¹²⁹⁾	Avaliam memória de trabalho, atenção, destreza motora, concentração e velocidade de processamento.
Fluência Verbal ⁽¹³¹⁾	Avalia linguagem.

*Cuidador como o informante.

3.7. Procedimento de randomização

Os pacientes elegidos foram randomizados em dois grupos (grupo zopiclona e grupo placebo). A randomização foi realizada a partir da geração de sequência aleatória por meio do *True Random Number Service*, desenvolvido pela Escola de Ciência da Computação e Estatística em Dublin, Irlanda, e disponível pelo endereço eletrônico: www.random.org. O modo gerador de sequências utilizado produziu códigos alfanuméricos aleatórios compostos por três dígitos cada. Um farmacêutico, não envolvido diretamente com a assistência prestada aos pacientes nem na análise dos dados, preparou os frascos individualmente, rotulados com o código identificador e contendo 15 cápsulas cada. A sequência de alocação foi ocultada até que as intervenções fossem atribuídas e, os dados, preparados para análise estatística.

3.8. Método de mascaramento

A farmácia-escola de manipulação de medicamentos da Universidade de Brasília preparou a medicação pelo método de mascaramento físico ao utilizar cápsulas idênticas gelatinosas duras de coloração azul e tamanho nº 0 (Figura 4). Comprimidos intactos de zopiclona 7,5 mg, obtidos do laboratório Sanofi-Aventis®, produtor dos medicamentos de referência (IMOVANE®), foram introduzidos nas cápsulas, com o volume excedente preenchido com lactose como excipiente. As cápsulas de placebo foram produzidas contendo apenas os excipientes dos fármacos industrializados, nas seguintes proporções: celulose microcristalina 35%, amido glicolato de sódio 3%, hipromelose 3,5%, estearato de magnésio 0,5%, dióxido de silício coloidal 5%, e lactose monohidratada q.s.p 100%^(136, 137). Os frascos utilizados foram do mesmo tamanho e aparência, sendo identificados com uma etiqueta contendo o código identificador alfanumérico e 15 cápsulas cada (Figura 4).

Tanto os pacientes e seus familiares, quanto os pesquisadores responsáveis pela avaliação dos pacientes e análise dos dados, não tiveram conhecimento de quem usou a zopiclona ou o placebo. A leitura e análise dos dados armazenados nos actígrafos foram realizadas por pessoa independente, que não teve contato direto com o paciente, que não participou do processo de randomização, ao qual foram encaminhados os dados, via e-mail, assim que extraídos dos actígrafos. Cada paciente recebeu um telefone de contato que ficou disponibilizado 24 horas por dia

se apresentasse situação de urgência médica. Neste caso, o farmacêutico que realizou a randomização seria contatado para que o segredo fosse rompido. Assim, o medicamento seria interrompido, com o registro do motivo de suspensão e exclusão do paciente da base de dados analisada pelo estudo.

Figura 4 - Imagem representativa do frasco e cápsula utilizados no estudo.



3.9. Avaliação da tolerabilidade, efeitos adversos e adesão ao tratamento

Na visita pós-intervenção, os pacientes eram submetidos à avaliação médica: exame físico geral e neurológico, e mensuração de sinais vitais. A tolerabilidade e efeitos adversos (EAs) durante o estudo foram coletados por notificação espontânea e graduados com relação a intensidade (leve, moderado, grave) e frequência (diária, 2 a 3 vezes por semana ou menos de 1 vez por semana) segundo a classificação de eventos adversos da Organização Mundial de Saúde (*International Classification for Patient Safety da World Health Organization*)⁽¹³⁸⁾. O evento foi considerado leve quando o paciente apresentava sintomas leves, danos mínimos ou intermediários de curta duração sem necessidade de intervenções. O EA moderado era aquele que necessitava de intervenção, prolongamento da internação, perda de função, danos permanentes ou em longo prazo. Por fim, o EA de intensidade grave necessitava de intervenções para salvar a vida do paciente, grande intervenção cirúrgica, ou danos permanentes à longo prazo.⁽¹³⁸⁾

O cuidador/familiar foi orientado para que, ao final da intervenção, retornasse o frasco contendo os comprimidos não utilizados, entregando-os aos pesquisadores.

A aceitabilidade do medicamento pelo participante e a cooperação do cuidador foram avaliadas pelo método da contagem de cápsulas para o cálculo da porcentagem ou taxa de cumprimento. A adesão foi considerada como adequada quando a quantidade de cápsulas ingerida foi $\geq 85\%$ ⁽¹³⁹⁾.

3.10. Desfechos clínicos

Foi considerado desfecho primário, o tempo total de sono principal (TTSP), que corresponde ao período de maior duração de sono iniciado a partir das 20h. Os desfechos secundários foram: a) percentual do sono noturno (%S), que compreende a porcentagem de tempo dormido nas 12 horas noturnas; b) tempo acordado após iniciar o sono principal (WASO); c) número de despertares durante o sono principal; d) tempo total de sono diurno (TTSD); e) número de cochilos durante o período diurno.

Os outros desfechos avaliados foram: a) cognição (MEEM⁽¹¹⁶⁾, teste de dígitos na ordem direta e inversa; procurar símbolos e códigos - subtestes do WAIS-III^(126, 127)); teste de trilhas A e B⁽¹²⁹⁾); teste de fluência verbal⁽¹³¹⁾); b) funcionalidade (Escala de Katz⁽¹²⁴⁾); c) percepção subjetiva de eficácia (subitem do NPI⁽¹²⁰⁾), avaliando a percepção do desgaste de cuidador, assim como, a gravidade e frequência da insônia pós intervenção. Por fim, realizou-se uma avaliação segundo escala Likert⁽¹⁴⁰⁾ com a pergunta: “Com a utilização do medicamento, como está o sono do paciente? Muito melhor, melhor, igual, pior ou muito pior?”.

3.11. Análise Estatística

As medidas de linha de base nos dois grupos de tratamento foram comparadas utilizando o teste χ^2 (ou teste exato de Fisher em caso de frequência esperada < 1) para variáveis nominais categóricas, usando o teste *t* de Student para variáveis numéricas contínuas com distribuição normal ou o teste U de *Mann-Whitney* para variáveis distribuídas não gaussianas.

Foi utilizado um modelo linear geral de análise de covariância (ANCOVA) para comparar variações de parâmetros em relação à linha de base (delta) entre os grupos tratados ou não-tratado com zolpiclona. Escores de variação foram considerados variáveis dependentes, enquanto o tipo de tratamento foi a variável independente e os valores basais de cada variável foram covariáveis no modelo. Com o intuito de indicar a diferença entre os braços de tratamento, foram

adicionados os valores da mudança média absoluta de cada braço. A hipótese nula foi rejeitada em cada teste estatístico quando p foi menor que 0,05. Os tamanhos de efeito foram calculados e categorizados seguindo os critérios de Cohen's d ⁽¹⁴¹⁾. A análise foi realizada usando RStudio Team, version 2015.

3.12. Conflito de interesse

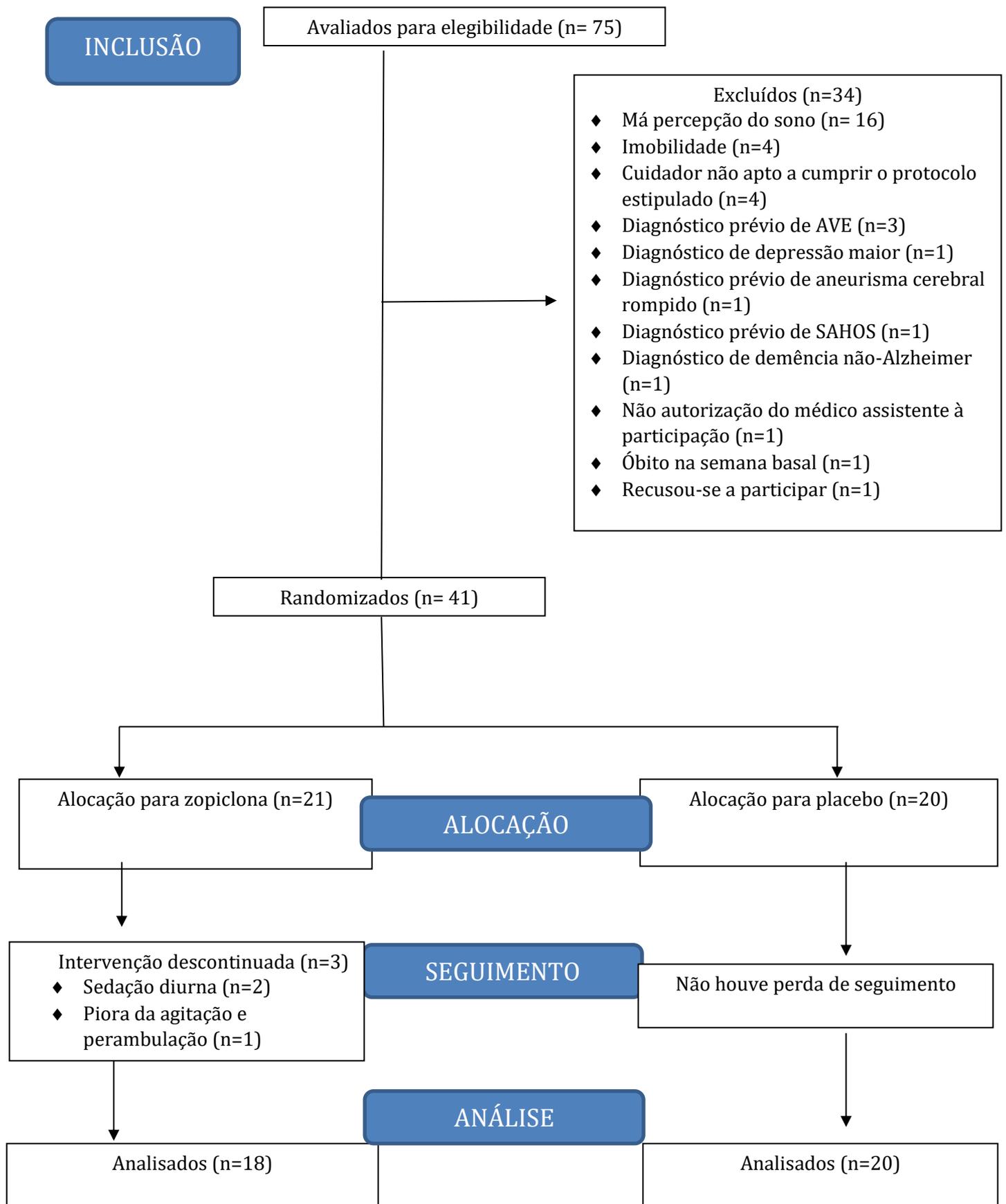
Nenhum dos membros desse ensaio clínico (pesquisador principal e colaboradores) recebeu apoio financeiro da indústria farmacêutica ou de qualquer outra fonte patrocinadora alheia a fontes regulares de fomento à ciência e tecnologia.

4. RESULTADOS

Características dos pacientes do estudo e medidas de linha de base

Setenta e cinco pacientes idosos com DA e transtorno de insônia, em acompanhamento ambulatorial, foram selecionados para avaliação inicial e subsequente intervenção (se cabível) no período entre outubro de 2016 e abril de 2020. Desses, 34 pacientes foram excluídos pelos motivos descritos na Figura 3, sendo randomizados 41 participantes, entre os grupos zopiclona ($n=21$) ou placebo ($n=20$). Após a intervenção, três pacientes do grupo zopiclona descontinuaram por terem apresentado efeitos adversos (2 pacientes devido à sedação diurna, e um por piora da agitação e perambulação).

Figura 5- Fluxograma dos sujeitos ao longo da pesquisa.



As características basais dos 38 pacientes eram semelhantes nos dois grupos, exceto pela escolaridade que foi maior entre usuários de zopiclona. A idade média foi de $79,7 \pm 6,8$ anos, sendo 63,1% e 36,9% da amostra constituída, respectivamente pelo sexo feminino e masculino, 55,3% por viúvos e 81,6% de pacientes em estágio moderado à grave de DA. Em relação ao nível educacional, 50% da amostra apresentou escolaridade igual ou superior a 4 anos.

Com uma pontuação média na escala Cornell de depressão em 4,0, nossa amostra apresenta ausência de transtorno depressivo enquanto comorbidade prevalente. Em relação ao uso de psicofármacos, a maioria utilizava anticolinesterásicos ($n=22$, 57,9%) e antidepressivos ($n=20$, 52,6%), havendo também importante consumo de antipsicóticos ($n=14$, 36,8%), memantina ($n=8$, 21,0%), e outros hipnóticos ($n=13$, 34,2%).

No tocante às medidas actimétricas de sono, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de intervenção. Embora valores basais médios da amostra total revelassem tempo total de sono principal de 414 ± 114 minutos, a amostra recrutada apresentou perfil compatível com transtorno de insônia, devido à elevada frequência de despertares noturnos (≈ 4 despertares e extensão do tempo acordado após início do sono noturno ($48,2 \pm 28,2$ minutos). Ademais, foi observada sonolência importante, representada pelo tempo total de sono diurno de $176,5 \pm 138,35$ minutos e elevado número de cochilos diurnos ($\approx 4 \pm 2$ episódios). Nenhum destes parâmetros diferiu entre os braços de intervenção na linha de base do estudo.

No aspecto cognitivo e funcional, os grupos também apresentaram características basais semelhantes, com escores médios indicando indivíduos com MEEM de 10,9 pontos, parcialmente dependentes para atividades de vida diária (4,4 como índice médio de Katz), e com comprometimento evidente em funções como memória de curto prazo e de trabalho (4,8 como escore médio no teste de dígitos). O desempenho médio em testes de rastreio visual complexo associado à função executiva (escores de 21,5 e 25,1 nos testes de trilhas A e B, respectivamente) assim como em função executiva conciliada à memória semântica e linguagem (escore de 4,6 em fluência verbal) também denotam baixa capacidade cognitiva ao início do estudo Tabela 3.

Tabela 3- Características demográficas e descritivas basais entre os dois grupos.

Variáveis	Grupo Zopiclona (N=18)	Grupo Placebo (N=20)	Parâmetros estatísticos	Valor p
Idade, anos	78.8 ± 6.8	80.7 ± 6.9	t= -0.86; df= 36	0.396 ^a
Sexo			$\chi^2 = 0.18$; df= 1	0.671 ^c
Feminino	12 (66.7)	12 (60.0)		
Estado Civil				0.721 ^d
Casado(a)	7 (38.9)	6 (30.0)		
Viúvo(a)	10 (55.6)	11 (55.0)		
Divorciado(a)	1 (5.5)	3 (15.0)		
Nível Educacional			$\chi^2 = 6.87$; df=NA [*]	0.033 ^c
Analfabeto	3 (16.7)	7 (35.0)		
< 4 anos	2 (11.1)	7 (35.0)		
≥ 4 anos	13 (72.2)	6 (30.0)		
CDR			$\chi^2 = 4.37$; df= NA [*]	0.118 ^c
1	1 (5.5)	6 (30.0)		
2	12 (66.7)	8 (40.0)		
3	5 (27.8)	6 (30.0)		
Escala Cornell	3.7 ± 1.4	3.7 ± 1.1	W=189.5	0.774 ^b
Medicações em uso				
Anticolinesterásicos	9 (50.0)	13 (65.0)	$\chi^2 = 0.87$; df= 1	0.349 ^c
Memantina	4 (22.2)	4 (20.0)	$\chi^2 = 0.03$; df= NA [*]	1 ^c
Antipsicóticos	8 (44.4)	6 (30.0)	$\chi^2 = 0.85$; df=1	0.357 ^c
Outros hipnóticos	9 (50.0)	4 (20.0)	$\chi^2 = 0.07$; df= 1	0.791 ^c
Antidepressivos	8 (44.4)	12 (60.0)	$\chi^2 = 6.80$; df= 4	0.147 ^c
Medidas Actigráficas				
TTSP (min)	420.0 ± 120.0	408.0 ± 108.0	W= 187	0.851 ^b
WASO (min)	55.1 ± 28.5	41.3 ± 27.9	t= 1.50; df= 35	0.141 ^a
Despertares noturnos (nº)	7.8 ± 4.2	5.5 ± 3.3	t= 1.85; df= 32	0.073 ^a
%Sono	66.4 ± 14.8	61.9 ± 16.5	t= 0.89; df= 36	0.376 ^a
TTSD (min)	182.9 ± 142.1	170.1 ± 134.6	W= 182.5	0.942 ^b
Cochilos diurnos (nº)	3.8 ± 1.8	4.0 ± 2.0	t= -0.29; df= 36	0.776 ^a
Outras variáveis				
Escala de Katz	4.4 ± 1.5	4.4 ± 1.7	W= 180	1 ^b
MEEM	10.0 ± 6.0	11.8 ± 7.2	t= -0.84; df= 36	0.406 ^a
Testes de dígitos na ordem direta e inversa (somatória)	4.3 ± 3.5	5.3 ± 3.9	W= 154	0.445 ^b
Procurar Símbolos	0.7 ± 1.6	1.0 ± 3.6	W= 177	0.897 ^b
Códigos	0.1 ± 0.2	2.5 ± 11.0	W= 171	0.574 ^b
Teste de Trilhas A	22.3 ± 6.8	20.6 ± 8.6	W= 208	0.321 ^b

Teste de Trilhas B	25.9 ± 0.2	24.3 ± 5.8	W= 207.5	0.171 ^b
Teste de Fluência Verbal	4.6 ± 2.8	4.6 ± 4.6	W= 191.5	0.734 ^b
NPI – subitem sono	8.0 ± 2.4	7.8 ± 2.6	W= 186	0.866 ^b
Desgaste do cuidador	3.5 ± 1.1	3.7 ± 0.9	W= 171	0.807 ^b

Dados expressos como média ± desvio padrão (DP) ou número absoluto (e proporção). CDR: *Clinical Dementia Rating*; min: minutos; n°: números; NPI: inventário neuropsicológico; TTSP: tempo total de sono principal; TTSN: tempo total de sono noturno; WASO: tempo acordado após iniciar o sono principal; %Sono: percentual do sono noturno; TTSD: tempo total do sono diurno; MEEM: mini-exame do estado mental. Testes estatísticos foram os seguintes: ^a Teste *t* de Student, ^b Mann-Whitney, ^c χ^2 , ^d Fisher's exact. * Devido à má distribuição χ^2 , valor *p* foi calculado usando simulação de Monte Carlo.

Adesão ao tratamento e monitoramento de segurança

Os participantes que completaram o protocolo experimental apresentaram alta taxa de adesão (85% ou mais) ao longo do estudo. A contagem de pílulas indicou que dois pacientes (sob terapia com zopiclona) não tomaram uma dose, enquanto um paciente (sob terapia com zopiclona) falhou em tomar duas doses. Nenhum sujeito abandonou o estudo por intolerância ao tratamento no grupo placebo. Entretanto, três pacientes do grupo zopiclona tiveram a intervenção interrompida devido à intensa sedação diurna (um homem e uma mulher) e piora da agitação com perambulação (uma mulher). Os três participantes desistentes encontravam-se na fase grave (CDR 3) de demência e não faziam uso de memantina, anticolinesterásico nem outros medicamentos psicoativos. Evento adverso sob uso de zopiclona ocorreu em uma paciente, de intensidade leve (sonolência matinal) que não prejudicou a participação no estudo. Não houve relatos de eventos adversos no grupo placebo.

Resultados de eficácia sobre o sono

Análise de covariância demonstrou que usuários da zopiclona, em comparação ao placebo, exibiram aumento de 81 minutos em TTSP ($p = 0,043$), redução de cerca de 26 minutos em WASO ($p = 0,014$) e diminuição da ordem de 2 episódios de despertares por noite ($p < 0,001$). Salienta-se que o placebo não produziu efeitos sobre quaisquer dos desfechos relacionados ao sono (Tabela 4).

Ademais, os resultados da ANCOVA não demonstraram efeitos significativos pertinentes à sonolência diurna ou nos demais desfechos relacionados ao sono. A análise subjetiva do sono, de acordo com os escores do NPI, revelou uma redução significativa de 2 pontos nessa escala ($p = 0,014$) nos pacientes tratados com

zopiclona, em relação ao placebo, reduzindo, portanto, a frequência e intensidade dos sintomas de insônia. Com relação à percepção global do tratamento segundo os cuidadores, houve melhora significativa com o uso de zopiclona, onde 88,9% dos pacientes tiveram sono classificado como melhor ou muito melhor em relação ao estado pré-tratamento ($p = 0,002$) (Tabela 5).

Desfechos de funcionalidade e cognição

No geral não houve um impacto significativo nas variáveis cognitivas (Tabela 6), apesar de uma redução estatisticamente significante no teste códigos (-7.7 no escore; $p= 0.001$) entre consumidores de zopiclona. Não houve impactos sobre a funcionalidade para essa medicação nem placebo.

Tabela 4. Resultados do sono basal e pós-tratamento com a comparação entre os grupos.									
Variable (points)	Média do grupo Zopiclona ± DP		Média do grupo Placebo ± DP		Diferença do Zopiclona versus placebo ± DP	Valor-F (df)	Valor p^a	Cohen's d	Cohen's d (Tamanho de efeito)
	Basal	Pós-tratamento	Basal	Pós-tratamento					
TTSP (min)	420.0 ± 120.0	450.0 ± 141.6	410.5 ± 108.0	370.9 ± 99.0	81.2 ± 40.0	4.42 (1;35)	0.043	0.70	Médio
WASO (min)	55.1 ± 28.5	39.2 ± 27.2	41.3 ± 28.0	64.9 ± 60.0	-25.7 ± 14.9	6.73 (1;35)	0.014	0.54	Médio
Despertares (nº)	7.8 ± 4.2	5.5 ± 2.9	5.5 ± 3.3	7.3 ± 3.7	-1.8 ± 1.1	16.70 (1;35)	<0.001	0.53	Médio
TTSD (min)	182.9 ± 142.1	212.1 ± 153.9	170.1 ± 134.6	172.8 ± 153.5	39.2 ± 49.9	0.93 (1;35)	0.342	0.25	Pequeno
Cochilos (nº)	3.8 ± 1.8	4.1 ± 1.5	4.0 ± 2.0	4.3 ± 1.6	-0.2 ± 0.5	0.00 (1;35)	0.969	0.12	Insignificante
NPI	8.0 ± 2.4	3.1 ± 1.9	7.8 ± 2.6	5.2 ± 3.6	-2.1 ± 0.9	6.63 (1;35)	0.014	0.73	Médio
Desgaste de cuidador	3.6 ± 1.1	2.4 ± 1.0	3.7 ± 0.9	2.7 ± 1.3	-0.3 ± 0.4	0.56 (1;35)	0.458	0.31	Pequeno

Dados expressos como a média e desvio padrão (DP). Min: minutos; nº: número; NPI: inventário neuropsiquiátrico; TTSP: tempo total do sono principal; WASO: tempo acordado após iniciar o sono principal; TTSD: tempo total de sono diurno; Média Basal = média ao longo do período de triagem de 7 dias; Média pós-tratamento = média ao longo de 14 dias de tratamento. ^a Comparações feitas usando uma análise de covariância entre grupos (ajustada).

Tabela 5 - Impressão global do tratamento.

Avaliação subjetiva	Zopiclona	Placebo	$\chi^2 = 12.78; df=2$	$p= 0.002^c$
Muito melhor	7 (38.9)	5 (25.0)		
Melhor	9 (50.0)	2 (10.0)		
Igual	2 (11.1)	13 (65.0)		
Pior	0	0		

c Teste χ^2 .

Tabela 6 - Resultados das avaliações cognitivas e funcionais basais e pós-tratamento com a comparação entre os grupos.									
Variáveis	Média do grupo Zopiclona ± DP		Média do grupo Placebo ± DP		Diferença do Zopiclona versus placebo ± DP	Valor- F (df)	Valor p^a	Cohen's d	Cohen's d (Tamanho de efeito)
	Basal	Pós-tratamento	Basal	Pós-tratamento					
MEEM	10.0 ± 6.0	10.4 ± 5.9	11.8 ± 7.2	12.0 ± 7.5	-1.6 ± 2.2	0.1 (1;35)	0.715	0.24	Pequeno
Teste de dígitos na ordem direta e inversa (somatória)	4.3 ± 3.5	4.0 ± 2.9	5.3 ± 3.9	5.9 ± 4.4	-1.9 ± 1.2	1.5 (1;35)	0.231	0.50	Médio
Procurar símbolos	0.7 ± 1.6	0.6 ± 1.5	1.0 ± 3.6	1.6 ± 6.0	-1.0 ± 1.4	3.4 (1;35)	0.072	0.22	Pequeno
Códigos	0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.0	2.5 ± 11.0	7.7 ± 30.0	-7.7 ± 6.7	49.4 (1;35)	0.001	0.36	Pequeno
Teste de Trilhas A	22.3 ± 6.8	23.1 ± 5.7	20.6 ± 8.6	21.6 ± 7.7	1.6 ± 2.2	0 (1;35)	0.882	0.23	Pequeno
Teste de Trilhas B	25.9 ± 0.2	26.0 ± 0.0	24.3 ± 5.8	24.1 ± 6.0	1.8 ± 1.3	0.4 (1;35)	0.523	0.43	Pequeno
Fluência Verbal	4.6 ± 2.8	5.0 ± 2.9	4.6 ± 4.6	5.3 ± 5.0	-0.3 ± 1.3	0.1 (1;35)	0.754	0.07	Insignificante
Índice de Katz	4.4 ± 1.5	4.4 ± 1.5	4.4 ± 1.7	4.4 ± 1.7	0.0 ± 0.4	0.4 (1;39)	0.539	0.03	Insignificante

Dados expressos como a média e desvio padrão (DP). MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; ^a Comparações feitas usando uma análise de covariância entre grupos (ajustada)

5. DISCUSSÃO

Nesse ensaio clínico triplo-cego e controlado por placebo, estudamos a eficácia e a segurança do hipnótico zopiclona no tratamento da insônia em idosos com DA. A zopiclona 7,5 mg produziu melhora significativa no desfecho primário (ganho médio de 81 minutos em TTSP), como também uma redução no tempo acordado depois de iniciado o sono (WASO), e em despertares noturnos. No geral, não houve impacto clinicamente significativo no desempenho cognitivo dos pacientes que usaram zopiclona ou placebo, apesar do teste de códigos ter apresentado pior resultado nos usuários da zopiclona. Na mesma linha, não houve impacto na funcionalidade.

A insônia em pacientes com DA é um desafio na prática clínica, uma vez que até o momento existem opções terapêuticas limitadas. Segundo revisão sistemática realizada pela Cochrane em 2020, há clara falta de evidências para orientar a intervenção farmacológica sobre TI em indivíduos com demência⁽¹⁴²⁾. Além disso, o uso de trazodona 50 mg aumentou o tempo total de sono (TTS) em 42 minutos e em 8% a eficiência do sono (SE%) comparado com placebo em amostra de pacientes com DA⁽⁹³⁾. Por outro lado, o uso de mirtazapina não promoveu benefícios sobre o sono de pacientes com DA⁽⁹⁵⁾. Outro recente estudo realizado em 285 pacientes com provável DA e insônia, utilizando o suvorexant (10 a 20 mg), um antagonista do receptor de orexina, demonstrou aumento de 28 minutos no TTS, 6% em SE% e redução de 16 minutos em WASO após 4 semanas de uso, em média⁽¹⁴³⁾. Um estudo realizado no Centro Multidisciplinar do Idoso no HUB demonstrou que o uso de zolpidem 10mg reduziu em 22 minutos o WASO, assim como reduziu em 1 episódio os despertares noturnos. Desta forma, de acordo com nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a avaliar a utilização de zopiclona em pacientes com DA.

O instrumento utilizado nessa pesquisa para avaliação do sono pode ser considerado adequado para as circunstâncias clínicas dos pacientes. A actigrafia é tipicamente utilizada para estimar o início, duração do sono, bem

como a frequência de despertares após o início do sono. Este método é o padrão ouro para avaliar o ritmo circadiano em ensaios clínicos ⁽¹²³⁾. Análise actigráfica consiste em um método recomendado para estudos com fármacos hipnóticos em pacientes com demência devido a dificuldade de submeter esses pacientes a polissonografia, uma vez que esses dificilmente toleram a permanência de eletrodos na região cefálica, assim como oxímetros durante a noite, podendo provocar agitação, e comprometer o resultado dos exames⁽¹²³⁾. Quando comparado à polissonografia (padrão-ouro), estudos encontraram uma concordância de ao menos 90% entre os dois algoritmos⁽¹³⁴⁾.

A zopiclona é um hipnótico agonista do receptor GABA_A, que tem sido usado em idosos insones com boa resposta e tolerabilidade⁽¹¹¹⁾. Essa revisão concluiu que a zopiclona tem um impacto positivo em variáveis como latência do sono, despertares noturnos, WASO e tempo total de sono noturno, o que foi também observado em nossos resultados. Parece que o ganho no tempo total de sono é um desfecho frequentemente observado nos estudos. Mouret e colaboradores⁽¹⁴⁴⁾ relataram um ganho de 122 minutos nessa variável comparado ao sono basal, enquanto Hemmerter e colaboradres ⁽¹⁴⁵⁾ evidenciaram um aumento de 32 minutos, com redução de 5 despertares noturnos comparado ao placebo. Leufkens e colaboradores ⁽¹⁴⁶⁾ também observaram resultados satisfatórios em duração do sono noturno (ganho de 28 minutos), em WASO (redução de 25 minutos) e em eficiência do sono (aumento de 7%) ao utilizarem 7,5 mg de zopiclona em dose única comparado ao placebo, em idosos insones com uso infrequente de hipnóticos.

Ainda que os instrumentos de mensuração e as amostras sejam diferentes, em nosso ensaio clínico, o ganho em TTSP com uso de zopiclona foi muito superior ao relatado com uso de trazodona⁽⁹³⁾, suvorexant⁽¹⁴³⁾ ou mirtazapina⁽⁹⁵⁾. Benefícios superiores no padrão de sono noturno promovidos pela zopiclona podem ser explicados por sua afinidade não seletiva a receptores GABA_A. Existem algumas subunidades diferentes de receptores GABA_A, dentre eles, os tipos alfa, com seis isoformas ($\alpha 1$ a $\alpha 6$)⁽¹⁰¹⁾. A

zopiclona possui afinidades diferentes pelos subtipos α_1 , α_2 , α_3 e α_5 ^(102, 105). Cada subtipo está ligado a uma ação específica: a) α_1 à sedação, ações anticonvulsivantes e amnésia; b) α_2 e α_3 a ações ansiolíticas, relaxantes musculares e potencializadoras do álcool; c) α_5 à cognição ^(101, 104). Desta forma, pacientes em uso de zopiclona apresentaram melhoria nos parâmetros de sono por provável ação hipnótica, devido ativação do receptor α_1 , juntamente à ação ansiolítica deflagrada pelos receptores α_2 e α_3 . Ademais, o tempo de meia-vida (T1/2) da zopiclona é maior no organismo do idoso (≈ 8 h), quando comparado ao jovem saudável (entre 3.5 e 6.5 h), em decorrência do metabolismo hepático reduzido com a senescência⁽¹⁰⁶⁾, de modo que a idade pode ter potencializado os efeitos da zopiclona sobre o padrão do sono.

Mudanças na arquitetura do sono são efeitos comuns de drogas hipnóticas, como a zopiclona. Segundo revisão sistemática recente, o uso de zopiclona promove mudanças na arquitetura do sono no idoso ⁽¹¹¹⁾, ainda que essas mudanças não sejam concordantes entre os estudos. Estes evidenciaram uma redução de N1 ^(146, 147) e um aumento de N2 ^(145, 147) no sono superficial do tipo não REM (NREM). Diferentemente do que ocorre com uso de BZD clássicos, esses estudos sugerem haver aumento de sono profundo (ondas lentas/N3) entre usuários de zopiclona ^(144, 145). Quanto ao sono REM, o uso de zopiclona levou a uma redução desse estágio nos estudos desta revisão sistemática ^(145, 146).

Em adultos, os estudos também apontam que o uso da zopiclona aumenta o sono de ondas lentas em pessoas hípidas ⁽¹⁴⁸⁾ e em insônes⁽¹⁴⁹⁾, porém outro estudo evidenciou redução do N3 em adultos com insônia⁽¹⁵⁰⁾. No tocante ao sono REM em adultos, a literatura tem relatos que não evidenciam interferência da zopiclona nessa fase do sono⁽¹⁴⁹⁻¹⁵²⁾. A arquitetura do sono só pode ser avaliada por polissonografia, que, infelizmente, não pôde ser realizada em nosso estudo por dificuldades inerentes ao método em nosso grupo populacional alvo.

Interessantemente, houve uma maior proporção de efeitos adversos e desistências pelo uso da zopiclona em nosso estudo. Uma paciente teve efeito

adverso, de intensidade leve (sonolência matinal) e que não prejudicou sua participação no estudo. Não houve relatos de eventos adversos no grupo placebo. Acreditamos que tal efeito possa ser explicado também pela maior afinidade da por variados receptores do tipo GABA_A (subtipos α 1, α 2, α 3 e α 5). Uma revisão sistemática em idosos com insônia evidenciou uma baixa frequência e intensidade de eventos adversos, sendo os mais comuns: gosto amargo, tontura, cefaléia e sonolência diurna⁽¹¹¹⁾. Uma meta-análise sobre o uso de Drogas Z (zaleplon, zolpidem e zopiclona) em idosos corrobora sonolência (ou fadiga), além de cefaléia como efeitos adversos mais comuns, seguidos por pesadelos, náusea e alterações gastrointestinais⁽¹⁵³⁾. Uma coorte de base populacional encontrou uma associação entre risco aumentado de fratura e AVE em usuários zopiclona em dose alta (acima de 7,5 mg)⁽¹⁵⁴⁾.

No grupo zopiclona do nosso estudo, a intervenção necessitou ser descontinuada em 3 pacientes (14% da amostra) em decorrência de sedação diurna e por piora da agitação e perambulação. No grupo placebo, não houveram desistências. Curiosamente, estas desistências ocorreram em pacientes na fase grave de demência que não faziam uso de outros agentes psicoativos. Caso os efeitos adversos de zopiclona possam ser compensados por outros fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central, isso ainda requer investigação futura. Dois outros estudos^(155, 156) também relataram desistências devido a EAs atribuídos a zopiclona, onde o primeiro estudo descreveu um caso sem especificar quais EAs⁽¹⁵⁶⁾, enquanto o segundo relatou duas desistências, sendo uma por delírio associado a esquecimento e, outra, por cansaço excessivo⁽¹⁵⁵⁾.

Com relação ao impacto do fármaco à cognição, grupo zopiclona teve alteração significativa no desempenho do teste de códigos, onde são avaliadas funções executivas (velocidade de processamento e atenção sustentada) e memória operacional. Os pacientes do estudo, maioria na fase média e grave de demência (81.6%), tiveram dificuldade em realizar este teste específico. Embora isto tenha ocorrido, não se espera que esse efeito negativo tenham real impacto clínico em pacientes na fase moderada a grave da DA, uma vez

que já apresentam importantes prejuízos em atividades instrumentais da vida diária (lidar com finanças, atividades domésticas, dirigir, fazer compras, entre outras). Neste estágio clínico, benefícios em dimensões como qualidade de vida e menor desgaste do cuidador, propiciados por um padrão de sono melhorado, tendem a ser mais valiosos do ponto de vista clínico.

Achados semelhantes já foram relatados em idosos sob uso da zopiclona 3,75 mg⁽¹⁵⁷⁾, onde se observou comprometimento da memória e aumento de oscilação corporal. Nesse quesito, uma meta-análise apontou relatos subjetivos de fadiga matinal e/ou diurna e comprometimento das tarefas de desempenho na manhã seguinte com o uso de sedativos hipnóticos (zaleplon, zolpidem, zopiclona) comparado ao placebo⁽¹⁵³⁾. Entretanto, a literatura aponta ainda que as funcionalidades cognitivas e psicomotoras, assim como o estado de alerta ao acordar, não parecem ser impactadas substancialmente com o uso da zopiclona nos idosos ^(145, 158-161). Um estudo de caso-controle também não encontrou correlação entre o uso de Drogas-Z e comprometimento cognitivo⁽¹⁶²⁾.

No que tange ao uso crônico de Drogas-Z, uma série de coortes evidenciou um aumento dose-dependente no risco de fratura⁽¹⁶³⁾. Há relatos na literatura de sintomas de dependência com o uso de zopiclona como insônia rebote, ansiedade, tremor, palpitações, taquicardia e convulsões, após a retirada da medicação entre adultos jovens⁽¹⁰⁹⁾. Um estudo, após analisar dados fornecidos pela Agência Europeia de Medicamentos, evidenciou que a zopiclona e o zolpidem apresentaram o mesmo risco de dependência, mas a zopiclona foi mais envolvida em reações adversas por overdose. Comparado com o zaleplon, a zopiclona apresentou maior dependência e problemas relacionados à overdose, mas menor uso indevido, abuso e abstinência⁽¹⁶⁴⁾.

Dados conflitantes na literatura, relatam que a zopiclona apresenta questões farmacológicas em relação à tolerabilidade e segurança que não podem ser negligenciadas e merecem investigação adicional. A indicação desse fármaco necessita ser personalizada, implementada com cautela e sob vigilância.

Em nosso estudo, a interpretação do sono por parte dos informantes (cuidadores) foram concordantes com as medidas actigráficas ao apontar melhora na qualidade geral do sono entre usuários de zopiclona ($p = 0.014$), representado por uma redução significativa na frequência e intensidade dos sintomas de insônia (2 pontos no NPI). Com relação à percepção global do tratamento, segundo os cuidadores, houve melhora significativa com o uso de zopiclona, onde 88,9% dos pacientes tiveram sono classificado como melhor ou muito melhor em relação ao estado pré-tratamento ($p = 0,002$). O placebo foi projetado para ser ineficaz, fato comprovado pela falta de efeitos terapêuticos observáveis segundo medidas objetivas. Ainda assim, uma parcela dos cuidadores (35%) expressou sono de aspecto melhor ou muito melhor entre usuários de placebo, o que pode ser atribuível tanto a benefícios advindos de representação simbólica em relação ao prescritor, às possíveis medidas de higiene do sono ou às expectativas e esperanças sobre o tratamento⁽¹⁶⁵⁻¹⁶⁷⁾, como também pela interpretação eventualmente com pouca acurácia do cuidador sobre a terapêutica.

A Academia Americana de Medicina do Sono estabelece que os objetivos do tratamento da insônia consistem em melhorar a qualidade e/ou tempo (> 6 horas) do sono noturno, eliminar sintomas diurnos relacionadas à insônia, diminuir a frequência e a duração dos despertares noturnos, e reduzir a latência do sono⁽⁸⁴⁾. Ao menos parcialmente, nosso estudo demonstra a eficácia da zopiclona na promoção da melhoria do sono em idosos com DA, em concordância com seus perfis farmacocinéticos.

Apesar de ajustes para múltiplos fatores potenciais de confusão (idade, sexo, escolaridade e estado civil) terem sido realizados, nosso estudo apresenta algumas limitações. Avaliações polissonográficas não foram realizadas, não sendo possível a exclusão da eventualidade de alguns participantes terem apresentado distúrbios primários do sono não diagnosticados, como parassonias. A latência do sono não foi mensurada, devido a dificuldade dos cuidadores em preencher o diário do sono, assim como pela limitação técnica no manejo dos actígrafos. Em relação aos eventos

adversos, a subnotificação por dificuldade de reconhecimento, relato impreciso dos mesmos e viés de memória podem ter ocorrido, uma vez que a população estudada apresenta comprometimento cognitivo. Ademais, o estudo não incluiu avaliação dos níveis séricos do medicamento para auxiliar na interpretação dos eventos adversos. Os cuidadores exerceram fundamental importância nesse processo, apesar de apresentarem dificuldades e limitações pelo fato da maioria ter baixo nível de escolaridade. Por fim, o estudo foi realizado em um único centro especializado em pacientes com demência, portanto os resultados não podem ser extrapolados para outros serviços.

Dentre os pontos positivos, devem ser destacados, o nosso estudo foi o primeiro a avaliar tratamento de insônia com zopiclona na população específica de idosos com DA em seguimento longitudinal. A acurácia clínica para diagnóstico dos casos com DA recrutados e o diagnóstico estabelecido de TI para cada paciente (subjetivo e actigráfico) seguiu os principais protocolos estabelecidos mundialmente. Destaca-se a abordagem triplo-cega com método de mascaramento associado ao procedimento de randomização e controlado com placebo. Ademais, houve uma alta adesão dos participantes ao estudo, assim como resultados subjetivos concordantes com os dados actigráficos.

6. CONCLUSÃO

Os resultados desse estudo sugerem que o uso por 2 semanas da zopiclona 7,5mg à noite em idosos insones com DA demonstrou-se eficaz e relativamente seguro. A zopiclona reduziu o tempo noturno acordado e o número de despertares após o início do sono e elevou, significativamente, o tempo total de sono principal à noite, melhorando assim o padrão do sono. No entanto, questões farmacológicas como tolerabilidade e segurança ainda requerem investigação adicional e não podem ser negligenciadas. A indicação desse fármaco necessita ser personalizada, implementada com cautela e sob vigilância.

Este estudo não encerra a discussão sobre a aplicabilidade de zopiclona

no tratamento da insônia nos pacientes com DA. Estudos futuros deveriam abordar um tempo maior de intervenção como também considerar efeitos de longo prazo, tanto sobre o sono quanto sobre funcionalidade e cognição destes pacientes.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American P, Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5. 5th ed. Arlington VA2015.
2. World Health Organization (WHO). Dementia [Internet]. 2021 [cited 9 september 2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
3. Nichols E. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18:88-106.
4. Fagundes SD, Silva MT, Thees MF, Pereira MG. Prevalence of dementia among elderly Brazilians: A systematic review. *São Paulo Med J*. 2011;129(1):46-50.
5. César KG, Brucki S, Takada LT, Nascimento LF, Nitrini R. Prevalence of Cognitive Impairment without Dementia and Dementia in Tremembé, Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2015:1-8.
6. Niu HH, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I, Álvarez I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: Metaanálisis. *Neurología*. 2017;32(8):523-32.
7. Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Hogan DB, Smith EE, Frolkis A et al. The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*. 2016;43:S51-S82.
8. Junior E, Caramelli P. Estudo Epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, São Paulo. *Rev Psiquiatr Clín*. 1998;25(2):70-3.
9. Caramelli P, Bottino CMC. Tratando os sintomas comportamentais e psicológicos da demência. *J Bras Psiquiatr*. 2007;56(2):83-7.

10. Finkel S, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and Psychological Signs and Symptoms of Dementia: A Consensus Statement on Current Knowledge and Implications for Research and Treatment. *International Psychogeriatrics*. 1996;8(3):497-500.
11. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT. Mental and behavioural disturbances in dementia: Findings from the Cache County Study on memory in aging. *Am J Psychiatry*. 2000;157:700-14.
12. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment Results from the Cardiovascular Health Study. *JAMA*. 2002;288(12):1475-83.
13. Zhou G, Liu S, Yu X, Zhao X, Ma L, Shan P. High prevalence of sleep disorders and behavioral and psychological symptoms of dementia in late-onset Alzheimer disease. *Medicine*. 2019;98(50):1-7.
14. Dam VD, Vermeiren Y, Dekker AD, Naudé PJW, Deyn PP. Neuropsychiatric Disturbances in Alzheimer's Disease: What Have We Learned from Neuropathological Studies? *Current Alzheimer Research*. 2016;13:1145-64.
15. Lyketsos CG, Sheppard JME, Steinberg M, Norton MC, Steffens DC, Breitner JCS et al. Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease clusters into three groups: The Cache County study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:1043-53.
16. Van der Linde RM, Dening T, Matthews FE, Brayne C. Grouping of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29:562-8.
17. Cepoiu-Martin M, Tam-Tham H, Patten S, Maxwell CJ, Hogan DB. Predictors of long-term care placement in persons with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(11):1151-71.
18. Mukherjee A, Biswas A, Roy A, Biswas S, Gangopadhyay G, Das SK. Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia: Correlates and Impact on Caregiver Distress. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2017;7:354-65.
19. Mortimer JA, Ebbitt B, Jun S, Finch MD. Predictors of cognitive and

functional progression in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology*. 1992;42(42):1689-96.

20. McCurry SM, Logsdon RG, Teri L. Characteristics of sleep disturbance in community-dwelling Alzheimer's disease patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999;12:53-9.

21. Moran M, Lynch CA, Walsh C, Coen R, Coakley D, Lawlor BA. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Med* 2005;6(4):347-52.

22. Vitiello MV, Borson S. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: Epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*. 2001;15:777-96.

23. Stephan FK, Nunez AA. Elimination of Circadian Rhythms in Drinking, Activity, Sleep, and Temperature by Isolation of the Suprachiasmatic Nuclei. *Behavioral Biology*. 1977;20:1-16.

24. Bliwise DL. Sleep in Normal Aging and Dementia. *Sleep*. 1993;16(1):40-81.

25. Dijk DJ, Duffy JF, Czeisler CA. Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiology International*. 2000;17(3):285-311.

26. Weinert D. Age-dependent changes of the circadian system. *Chronobiology International*. 2000;17(3):261-83.

27. Zhou JN, Hofman MA, Swaab DF. VIP Neurons in the Human SCN in Relation to Sex, Age, and Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Ageing*. 1995;16(4):571-6.

28. Edgar DM. Sleep-Wake Circadian Rhythms and Aging: Potential Etiologies and Relevance to Age-Related Changes in Integrated Physiological Systems. *Neurobiology of Aging*. 1994;15(4):499-501.

29. Mistlberger RE, Debra JS. Nonphotic Entrainment in Humans? *Journal of Biological Rhythms*. 2005;20(4):339-52.

30. Okawa M, Mishima K, Hishikawa Y, Hozumi S, Hori H, Takahashi K. Circadian Rhythm Disorders in Sleep-Waking and Body Temperature in Elderly

- Patients with Dementia and their Treatment. *Sleep*. 1991;14(6):478-85.
31. Campbell SS, Gillin JC, Kripke DF, Erikson P, Clopton P. Gender Differences in the Circadian Temperature Rhythms of Healthy Elderly Subjects: Relationships to Sleep Quality. *Sleep*. 1989;12(6):529-36.
 32. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Gillin JC, Campbell SS, Hofstetter CR. Sleep in noninstitutionalized Alzheimer's disease patients. *Aging (Milano)* 1994;6(6):451-8.
 33. Mishima K, Okawa M, Satoh K, Shimizu T, Hozumi S, Hishikawa Y. Different Manifestations of Circadian Rhythms in Senile Dementia of Alzheimer's Type and Multi-Infarct Dementia. *Neurobiology of Aging*. 1997;18(1):105-9.
 34. Pressman MR, DiPhillipo MA, Fry JM. Senile Miosis: The Possible Contribution of Disordered Sleep and Daytime Sleepiness. *Journal of Gerontology*. 1986;41(5):629-34.
 35. Hughes PC, Neer RM. Lighting for the Elderly: A Psychobiological Approach to Lighting. *Human Factors*. 1981;23(1):65-85.
 36. Hughes RJ, Sack RL, Lewy AJ. The Role of Melatonin and Circadian Phase in Age-related Sleep-maintenance insomnia: Assessment in a Clinical Trial of Melatonin Replacement. *Sleep*. 1998;21(1):51-68.
 37. Uchida K, Okamoto N, Ohara K, Morita Y. Daily rhythm of serum melatonin in patients with dementia of the degenerate type. *Brain Research*. 1996;717:154-9.
 38. Hanford N, Figueiro M. Light Therapy and Alzheimer's Disease and Related Dementia: Past, Present, and Future. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(4):913-22.
 39. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Butters N, Parker L, Kripke DF. Dementia in Institutionalized Elderly: Relation to Sleep Apnea. *JAGS*. 1991;39(3):258-63.
 40. Claman DM, Ewing SK, Redline S, Ancoli-Israel S, Cauley JA, Stone KL. Periodic Leg Movements are Associated with Reduced Sleep Quality in Older Men: The MrOS Sleep Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2013;9(11):1109-17.
 41. Gislason T, Almqvist M. Somatic Diseases and Sleep Complaints: An

- Epidemiological Study of 3201 Swedish Men. *Acta Med Scand.* 1987;221:475-81.
42. Hyypa MT, Kronholm E. Quality of Sleep and Chronic Illnesses. *J Clin Epidemiol.* 1989;42(7):633-8.
43. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: An update and a path forward. *J Pain.* 2013;14(12):1539-52.
44. Schnelle JF, Ouslander JG, Simmons SF, Alessi CA, Gravel MD. The nighttime environment, incontinence care and sleep disruption in nursing homes. *JAGS.* 1993;41(9):910-4.
45. Gonçalves R, Togeiro SMG. Drug-induced sleepiness and insomnia: An update. *Sleep Science.* 2013;6(1):36-43.
46. Van Someren EJW, Mirmiran M, Swaab D. Long-term fitness training improves the circadian rest-activity rhythm in healthy elderly males. *Journal of Biological Rhythms.* 1997;12(2):146-56.
47. Sullivan SC, Richards KC. Predictors of circadian sleep-wake rhythm maintenance in elders with dementia. *Aging Ment Health.* 2004;8(2):143-52.
48. Swaab DF, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Kremer HPH, Ravid R, Van de Nes JAP. Tau and ubiquitin in the human hypothalamus in aging and Alzheimer's disease. *Brain Research.* 1992;590:239-49.
49. Van Someren EJW. Circadian sleep disturbances in the elderly. *Exp Gerontol.* 2000;35:1229–37.
50. Hofman MA. The Human Circadian Clock and Aging. *Chronobiology International.* 2000;17(3):245-59.
51. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters from Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. *Sleep.* 2004;27(7):1255-73.
52. Floyd JA, Janisse JJ, Jenuwine ES, Ager JW. Changes in REM-Sleep Percentage Over the Adult Lifespan. *Sleep.* 2007;30(7):829-36.
53. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep Complaints Among Elderly Persons: An Epidemiologic Study of Three

Communities. *Sleep*. 1995;18(6):425-32.

54. Webb WB, Swinburne H. An Observational Study of Sleep of the Aged. *Perceptual and Motor Skills*. 1971;32:895-8.

55. Maggi S, Langlois JA, Minicuci N, Grigoletto F, Pavan M, Foley DJ et al. Sleep Complaints in Community-Dwelling Older Persons: Prevalence, Associated Factors, and Reported Causes. *JAGS*. 1998;46(2):161-8.

56. Hayter J. Sleep Behaviors of Older Persons. *Nursing Research*. 1983;32(4):242-6.

57. Morgan K, Dallosso H, Ebrahim S, Arie T, Fentem PH. Characteristics of subjective insomnia in the elderly living at home. *Age and Ageing*. 1988;17(1):1-7.

58. Camargos EF, Souza GA, Sé AB, Guimarães RA, Quintas JL, Viegas CAA. Sleep in healthy older adults: A Brazilian sample. *Sleep Science*. 2010;3(3):107-11.

59. Henderson S, Jorm AF, Scott LR, Mackinnon AJ, Christensen H, Korten AE. Insomnia in the elderly: Its prevalence and correlates in the general population. *The Medical Journal of Australia* 1995;162:22-4.

60. Bittencourt LRA, Santos-Silva R, Taddei JA, Andersen ML, Mello MT, Tufik S. Sleep Complaints in the Adult Brazilian Population: A National Survey Based on Screening Questions. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2009;5(5):459-63.

61. Rocha FL, Uchoa E, Guerra HL, Firmo JOA, Vidigal PG, Lima-Costa MF. Prevalence of sleep complaints and associated factors in community-dwelling older people in Brazil. *Sleep Medicine*. 2002;3:231-8.

62. Fortier-Brochu E, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Morin CM. Insomnia and daytime cognitive performance: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2012;16:83-94.

63. Omonigho BM, Brannick M, Mortimer J, Umasabor-Bubu O, Sebastião YV, Wen Y et al. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2017;40(1):1-18.

64. Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM et al. Sleep

disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;40:4-16.

65. Almondes KM, Costa MV, Malloy-Diniz LF, Diniz BS. Insomnia and risk of dementia in older adults: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research.* 2016;77:109-15.

66. Chen JC, Espeland MA, Brunner RL, Lovato LC, Wallace RB, Leng X et al. Sleep duration, cognitive decline, and dementia risk in older women. *Alzheimers Dement* 2016;12(1):1-23.

67. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science.* 2020;370:50-6.

68. Borbely AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms.* 1999;14:557-68.

69. Carpenter BD, Strauss ME, Patterson ME. Sleep disturbance in community-dwelling patients with Alzheimer's disease. *Clin Gerontol* 1995;16(2):35-49.

70. Bonanni E, Maestri M, Tognoni G. Daytime sleepiness in mild and moderate Alzheimer's disease and its relationship with cognitive impairment. *J Sleep Res* 2005;14:311-7.

71. Winkelman JW. Insomnia Disorder. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(15):1437-44.

72. Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2018;14(6):1017-24.

73. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhalts KE, Gee ME, Vollmer KA et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clinical Therapeutics.* 2016:1-33.

74. Montgomery P, Dennis JA. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003(1):1-39.

75. Muller MR, Rafihi-Ferreira RE. Tratamento não farmacológico do transtorno da insônia. In: Difusão, editor. *Insônia do diagnóstico ao tratamento.* 1. São Paulo: Associação Brasileira do Livro; 2019. p. 119-37.

76. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, Friedman L, Boehlecke B, Brown T et al. Practice Parameters for the Psychological and Behavioral Treatment of Insomnia: An Update. *Sleep*. 2006;29(11):1415-9.
77. Camargos EF, Louzada LL, Muller MR. Abordagem e manejo clínico da insônia no idoso. In: Artmed, editor. *PROGER: Programa de atualização em Geriatria e Gerontologia: Ciclo 6. 4*. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia; 2020. p. 9-30.
78. Kay DB, Buysse DJ, Hall AGM, Monk TH. Subjective-objective sleep discrepancy among older adults: Associations with insomnia diagnosis and insomnia treatment. *J Sleep Res*. 2015;24(1):32-9.
79. Montgomery P, Dennis JA. Physical exercise for sleep problems in adults aged 60. *The Cochrane Collaboration*. 2002:1-13.
80. King AC, Oman RF, Brassington GS, Bliwise DL, Haskell WL. Moderate-Intensity Exercise and Self-rated Quality of Sleep in Older Adults. *JAMA*. 1997;277(1):32-7.
81. Karimi S, Soroush A, Towhidi F, Makhsosi BR, Karimi M, Jamehshorani S et al. Surveying the effects of an exercise program on the sleep quality of elderly males. *Clinical Interventions in Aging*. 2016;1(1):997-1002.
82. El-Kader SMA, Al-Jiffri OH. Aerobic exercise modulates cytokine profile and sleep quality in elderly. *African Health Sciences*. 2019;19(2):2198-207.
83. Forbes D, Morgan DG, Bangma J, Peacock S, Adamson J. Light Therapy for Managing Sleep, Behaviour and Mood Disturbances in Dementia. *The Cochrane Library*. 2009(4).
84. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307-49.
85. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Groselj LD, Ellis JG et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700.
86. Abad VC, Guilleminault C. Insomnia in Elderly Patients:

Recommendations for Pharmacological Management. *Drugs & Aging*. 2018;35(9):791-817.

87. Oliveira MG, Amorim WW, Oliveira CRB, Coqueiro HL, Gusmão LC, Passos LC. Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos. *Geriatr Gerontol Aging*. 2016;10(4):168-81.

88. Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJW, Hubbard EM, Luxenberg JS, Mastick J et al. Melatonin and bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2008;56(2):239-46.

89. Serfaty M, Kennell-Webb S, Warner J, Blizard R, Raven P. Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2002;17(12):1120-7.

90. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, Schafer K, Gamst A, Grundman M. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep*. 2003;26(7):893-901.

91. Wade AG, Farmer M, Harari H, Fund N, Laudon M, Nir T. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: A 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clinical Interventions in Aging*. 2014;9:947-61.

92. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD009178.

93. Camargos EF, Louzada LL, Nóbrega OT. Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: A randomized, double-blind and placebo-controlled study. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2014;22(12):1565-74.

94. Louzada LL, Machado FV, Quintas J, Gonçalves BSB, Nóbrega OT, Camargos EF et al. The efficacy and safety of zolpidem and zopiclone to treat insomnia in Alzheimer's disease: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2021:1-10.

95. Scoralick FM, Louzada LL, Quintas JL, Naves JOS, Camargos EF,

Nóbrega OT. Mirtazapine does not improve sleep disorders in Alzheimer's disease: Results from a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychogeriatrics*. 2016;16:1-5.

96. Cunnington D, Junge MF, Fernando AT. Insomnia: Prevalence, consequences and effective treatment. *Med J Aust*. 2013;199(8):S36-40.

97. Kemmler G, Fleischhacker W. Alcohol and Benzodiazepines in falls: An epidemiological view. *Drug and Alcohol Dependence*. 2005;79(2):225-30.

98. American G, Society. Updated AGS Beers Criteria for Potentially Medication Use in Older Adults. *JAGS*. 2019;0:1-21.

99. Carson S, McDonagh MS, Thakurta S, Yen PY. Newer Drugs for Insomnia. Oregon Health & Science University. 2008;Oregon:1-87.

100. Wagner J, Wagner ML. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev*. 2000;4(6):551-81.

101. Graham D, Faure C, Besnard F, Langer SZ. Pharmacological profile of benzodiazepine site ligands with recombinant GABAA receptor subtypes. *European Neuropsychopharmacology*. 1996;6:119-25.

102. Doble A, Canton T, Malgouris C, Stutzmann JM, Piot O, Bardone MC et al. The mechanism of action of zopiclone. *Eur Psychiatry*. 1995;10(117-128).

103. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev*. 2018;70(2):197-245.

104. Julou L, Bardone JC, Blanchard JC, Garret C, Stutzmann JM. Pharmacological Studies on Zopiclone. *Pharmacology*. 1983;27(suppl 2):46-58.

105. Sanger DJ. The Pharmacology and Mechanisms of Action of New Generation, Non-Benzodiazepine Hypnotic Agents. *Drugs & Aging*. 2004;18(Suppl. 1):9-15.

106. Wadworth AN, McTavish D. Zopiclone A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy as an Hypnotic. *Drugs & Aging*. 1993;3(5):441-59.

107. ANVISA. IMOVANE Zopiclona Site da ANVISA2019 [Consulta de produtos. Available from:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=9507>.

108. Sanofi-Aventis F. IMOVANE São Paulo: BulasMed; 2019 [updated 19/08/2019. Available from: <https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/2877/imovane.htm>.

109. Cimolai N. Zopiclone Is it a pharmacologic agent for abuse? Canadian Family Physician. 2007;53:2124-9.

110. Kassam A, Carter B, Patten SB. Sedative Hypnotic Use in Alberta. The Canadian Journal of Psychiatry. 2006;51(5):287-94.

111. Louzada LL, Machado FV, Nóbrega OT, Camargos EF. Zopiclone to treat insomnia in older adults: A systematic review. European Neuropsychopharmacology 2021;50:75-92.

112. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2008;4(5):486-504.

113. McKhann G, Drachman D, Folstein M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology. 1984;34:939-44.

114. Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathological Verification of Ischemic Score in Differentiation of Dementias. Annals of Neurology. 1980;7(5):486-8.

115. Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-Mental state: A practical method for grading the mental state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12:189-98.

116. Brucki S, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci P, Okamoto I. Sugestões para o uso do Mini-exame do estado mental no Brasil. Arquivo Neuropsiquiatria. 2003;61(3-B):777-81.

117. Carthery-Goulart MT, Areza-Fegyveres RA, Schultz RR, Okamoto I, Caramelli P, Bertolucci PHF et al. Versão Brasileira da Escala Cornell de Depressão em Demência. Arq Neuropsiquiatr 2007;65(3-B):912-5.

118. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for

- Depression in Dementia. *Biol Psychiatry*. 1988;23:271-84.
119. Yesavage JA, Friedman L, Ancoli-Israel S, Bliwise D, Singer C, Vitiello MV. Development of diagnostic criteria for defining sleep disturbance in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2003;16:131-9.
120. Cummings JL, Mega M, Gary K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The neuropsychiatric inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44:2308-14.
121. Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Massochini G, Chaves ML. Validity of the Brazilian version of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q). *Arquivo Neuropsiquiatria*. 2015;73(1):41-5.
122. Bacelar A, Pinto LR. *Insônia do Diagnóstico ao Tratamento*. São Caetano do Sul SP: Associação Brasileira do Sono; 2019.
123. Camargos EF, Louzada FM, Nóbrega OT. Wrist actigraphy for measuring sleep in intervention studies with Alzheimer's disease patients: Application, usefulness, and challenges. *Sleep Med Rev* 2013;17(6):475-88.
124. Lino VTS, Pereira SRM, Camacho LAB, Ribeiro ST, Buksman S. Adaptação transcultural da Escala de Independência em Atividades da Vida Diária (Escala de Katz). *Caderno Saúde Pública*. 2008;24(1):103-12.
125. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current Version and Scoring Rules. *Neurology*. 1993;43:2412-4.
126. Lopes RMFL WG, Rathke SM, Senden DA, Silva RF, Argimon IL. Reflexões teóricas e práticas sobre a interpretação da Escala de Inteligência Wechsler para adultos *Acta colombiana de Psicología*. 2012;15(2):10-118.
127. Wechsler D. *WAIS-III Wechsler adult intelligence scale*. Psychological Corporation: Manual. 1997;1:1-217.
128. Figueiredo VLM, Nascimento E. Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*. 2007;23(3):313-8.
129. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2004;19:203-14.
130. Nitrini R, Lefevre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PEM, Sauiai N et

al. Testes Neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994;52(4):457-65.

131. Brucki SMD, Rocha MSG. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Brazilian Journal Medical Biological Research.* 2004;37:1771-7.

132. Condor Instruments L, inventor User Manual ACTTRUST Model AT0503. Brasil 2013.

133. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *SLEEP.* 2003;26(3):342-92.

134. Cole RJ, Kripke DF, Gruen W, Mullaney DJ, Gillin JC. Autonomic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep.* 1992;15(5):461-9.

135. Katz S. Assessing Self-maintenance: Activities of Daily Living, Mobility, and Instrumental Activities of Daily Living. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1983;31(12):721-7.

136. Ferreira AO, Brandão M. Guia Prático da Farmácia Magistral. 4 ed. Farmácia CFd, editor 2011.

137. Aulton ME. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2 ed 2005.

138. Sherman H, Fletcher GCM, Hatlie M, Hibbert P, Jakob R, Koss R et al. Towards an International Classification for Patient Safety: The conceptual framework. *International Journal Quality in Health Care.* 2009;21:2-8.

139. Delgado AB, Lima ML. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicologia, Saúde e Doenças.* 2001;2(2):81-100.

140. Likert R. A Technique for the Measurement of Attitudes. *Archives of Psychology.* 1932;22:5-55.

141. Cohen J. A Power Primer. *Psychological Bulletin.* 1992;112(1):155-9.

142. McCleery J, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020(11):1-71.

143. Herring WJ, Ceesay P, Snyder E, Bliwise D, Budd K, Hutzelmann J et al.

Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia. *Alzheimer's Dement.* 2020;16:541-51.

144. Mouret J, Ruel D, Maillard F, Bianchi M. Zopiclone versus Triazolam in insomniac geriatric patients: A specific Increase in delta sleep with Zopiclone. *Int Clin Psychopharmacol.* 1990;5(2):47-55.

145. Hemmeter U, Muller M, Bischof R, Annen B, Holsboer-Trachsler E. Effect of zopiclone and temazepam on sleep EEG parameters, psychomotor and memory functions in healthy elderly volunteers. *Psychopharmacology.* 2000;147:384-96.

146. Leufkens TRM, Ramaekers JG, Weerd AW, Riedel WJ, Vermeeren A. Residual effects of zopiclone 7.5 mg on highway driving performance in insomnia patients and healthy controls: a placebo controlled crossover study. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231(14):2785-98.

147. Holmedahl NH, Overland B, Fondenes O, Ellingsen I, Hardie JA. Zopiclone effects on breathing at sleep in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Breath.* 2014;19(3):921-30.

148. Yamadera H, Kato M, Tsukahara Y, Okuma T. Relationship between the Effects of a Hypnotic Drug, Zopiclone and on Daytime EEGs. *Neuropsychobiology.* 1997;35:152-5.

149. Jovanovic UJ, Dreyfus JF. Polygraphical Sleep Recordings in Insomniac Patients under Zopiclone or Nitrazepam. *Pharmacology.* 1983;27(2):136-45.

150. Mamelak M, Scima A, Price A. Effects of Zopiclone on the Sleep of Chronic Insomniacs. *Pharmacology.* 1983;27(2):156-64.

151. Fleming J, Bourgooin J, Hamilton P. A Sleep Laboratory Evaluation of the Long-Term Efficacy of Zopiclone. *Canadian Journal of Psychiatry.* 1988;33(2):103-7.

152. Hayashida N, Nakazawa Y, Sakamoto T, Uchimura N, Kuroda K, Hashizume Y et al. Effects of Zopiclone on Slow Wave Sleep and Spontaneous K-complexes for Normal Healthy Young Adults. *The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology.* 1993;47:893-9.

153. Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005;331(7526):1169.
154. Richardson K, Loke YK, Fox C, Maidment I, Howard R, Steel N et al. Adverse effects of Z-drugs for sleep disturbance in people living with dementia: A population-based cohort study. *BMC Medicine*. 2020;18(351):2-15.
155. Bergener M, Gola R, Hesse C. The influence of age-dependent pharmacokinetics on the pharmacodynamics of hypnotic drugs: Comparison of two hypnotics with different half-lives. *International Psychogeriatrics*. 1989;1(1):17-29.
156. Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Bjorvatn B, Havik OE, Kvale G et al. Cognitive Behavioral Therapy vs Zopiclone for Treatment of Chronic Primary Insomnia in Older Adults. *JAMA*. 2006;295(24):2851-8.
157. Allain H, Bentue-Ferrer D, Tarral A, Gandon JM. Effects on postural oscillation and memory functions of a single dose of zolpidem 5 mg, zopiclone 3.75 mg and lormetazepam 1 mg in elderly healthy subjects. A randomized, cross-over, double-blind study versus placebo. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(3):179-88.
158. Dehlin O, Rundgren A, Borjesson L, Ekelund P, Gatzinska R, Hedenrud B, et al. Zopiclone to Geriatric Patients. *Pharmacology*. 1983;27(2):173-8.
159. Klimm HD, Dreyfus JF, Delmotte M. Zopiclone versus nitrazepam: A double-blind comparative study of efficacy and tolerance in elderly patients with chronic insomnia. *Sleep*. 1987;10(1):73-8.
160. Dehlin O, Bengtsson C, Rubin B. A comparison of zopiclone and propiomazine as hypnotics in outpatients: A multicentre, double-blind, randomized, parallel-group comparison of zopiclone and propiomazine in insomniacs. *Current Medical Research and Opinion*. 1997;13(10):565-72.
161. Osler M, Jorgensen MB. Associations of Benzodiazepines, Z-Drugs, and other Anxiolytics with Subsequent Dementia in Patients with Affective Disorders: A Nationwide Cohort and Nested Case-Control Study. *Am J psychiatry*. 2020;177(6):497-505.

162. Guo F, Yi L, Zhang W, Bian ZJ, Zhang YB. Association Between Z Drugs Use and Risk of Cognitive Impairment in Middle-Aged and Older Patients with Chronic Insomnia. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2021;15:1-8.
163. Richardson K, Savva GM, Boyd PJ, Aldus C, Maidment I, Pakpahan E et al. Non-benzodiazepine hypnotic use for sleep disturbance in people aged over 55 years living with dementia: A series of cohort studies. *National Institute of Health Research Journal*. 2021;25(1):1- 201.
164. Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2019;22(4):270-7.
165. Kaptchuk TJ, Miller FG. Placebo Effects in Medicine. *N Engl J Med*. 2015;373(1):8-9.
166. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010;375:686-95.
167. Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16:403-18.

8 ANEXOS

ANEXO A – DIAGNÓSTICO DE DEMÊNCIA DE ALZHEIMER SEGUNDO DSM-V E NINCDS-ADRDA

Diagnóstico de DA (DSM-V)

Provável doença de Alzheimer é diagnosticada se qualquer um dos seguintes estiver presente; caso contrário, deve ser diagnosticada possível doença de Alzheimer.

- ✓ Evidência de uma mutação genética causadora de doença de Alzheimer a partir de história familiar ou teste genético.
- ✓ Todos os três a seguir estiverem presentes:
 - Evidências claras de declínio na memória e na aprendizagem e em pelo menos outro domínio cognitivo (com base em história detalhada ou testes neuropsicológicos em série).
 - Declínio constantemente progressivo e gradual na cognição, sem platôs prolongados.
 - Ausência de evidências de etiologia mista (i.e., ausência de outra doença neurodegenerativa ou cerebrovascular ou de outra doença ou condição neurológica, mental ou sistêmica provavelmente contribuindo para o declínio cognitivo).

Diagnóstico de DA- NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) [18]

Doença de Alzheimer PROVÁVEL	Sim	Não
1. Demência estabelecida de acordo com o exame clínico e documentado pelo Mini-Exame do Estado Mental, escala de demência de Blessed ou outro teste similar de avaliação e confirmado por testes neuropsiquiátricos;		
2. Deficiência em duas ou mais áreas cognitivas;		
3. Piora progressiva da memória e outras funções cognitivas;		

4. Ausência de desordens da consciência;		
5. Instalação na faixa de 40 a 90 anos, principalmente após os 65 anos;		
6. Ausência de doenças sistêmicas ou outras doenças cerebrais que por si só possam provocar declínio progressivo da memória e cognição		

Doença de Alzheimer PROVÁVEL é auxiliado por:	Sim	Não
Piora progressiva de funções cognitivas específicas como linguagem (afasia), habilidades motoras (apraxia) e percepção (agnosia);		
Redução na habilidade de desenvolver atividades da vida diária e alterações de comportamento;		
História familiar de demência (particularmente naqueles confirmados por exame neuropatológico)		
EEG (Eletroencefalograma) normal ou com alterações inespecíficas;		
TC (tomografia computadorizada) de crânio ou RNM (Ressonância Nuclear Magnética) de crânio evidenciando atrofia cerebral em progressão através de observações subsequentes.		

Outras características clínicas consistentes com o diagnóstico de Doença de Alzheimer PROVÁVEL, após exclusão de outras causas de demência:	Sim	Não
O surgimento de “platôs” na progressão da doença;		

Sintomas associados de depressão, insônia, incontinência, delírios, ilusões, alucinações, incontinência verbal, explosões emocionais, agitação, distúrbios sexuais, perda de peso;		
Outras anormalidades neurológicas em alguns pacientes (especialmente naqueles com demência avançada) podem incluir: aumento da tonicidade muscular, mioclonias ou distúrbios da marcha;		
Convulsões na doença avançada;		
Achados de TC normais para a idade.		

Características de Doença de Alzheimer PROVÁVEL incerto ou pouco provável:	Sim	Não
Instalação súbita;		
Sinais neurológicos focais, como hemiparesias, perda da sensibilidade, déficit de campos visuais, perda da coordenação motora na fase inicial;		
Convulsões ou distúrbios da marcha na fase inicial;		

ANEXO B– DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNO DE INSÔNIA- DSM-V

Diagnóstico de transtorno de insônia (DSM-V) [74]

Transtorno de insônia (TI) é definido de acordo com os seguintes critérios:

A. Queixa de insatisfação com a quantidade ou qualidade do sono, associado a um (ou mais) dos seguintes sintomas:

- ✓ Dificuldade de iniciar o sono;
- ✓ Dificuldade de manter o sono, caracterizado por frequentes despertares ou problemas em retornar a dormir após o despertar;
- ✓ Despertar precoce pela manhã com dificuldade em retornar ao sono.

B. O distúrbio do sono causa clinicamente comprometimento do funcionamento social, ocupacional, educacional, acadêmico, comportamental, ou em outra área importante.

C. A dificuldade de dormir ocorre pelo menos em três noites na semana.

D. A dificuldade em dormir está presente em pelo menos três meses.

E. A dificuldade em dormir ocorre a despeito de oportunidade adequada para o sono.

F. A insônia não é melhor explicada, ou não ocorre exclusivamente, durante o curso de outro transtorno do sono (narcolepsia, transtorno respiratório do sono, transtorno do ritmo circadiano vigília-sono, parassonia).

G. A insônia não é atribuída a efeitos fisiológicos de uma substância (como abuso de droga e medicamentos).

H. Transtorno mental coexistente e condições médicas não explicam a queixa predominante de insônia.

ANEXO C- FICHA DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

Cód:

DATA: __/__/__

NOME: _____ REG/HUB: _____

IDADE: ____ SEXO: ____ TELEFONE(S) _____

EST. CIVIL: _____ CUIDADOR: _____

ESCOLARIDADE: analfabeto < 4 anos 4–8 anos ≥ 8 anos

OCUPAÇÃO:

ANTECEDENTES

Dislipidemia sim não

Hipertensão sim não

Diabetes sim não

Tabagismo sim não

Etilismo sim não

DAC sim não

Obesidade sim não

AVC sim não

Tireoidopatia sim não

Hepatopatia sim não

Nefropatia sim não

Neoplasia sim não

Cardiopatia sim não

Osteoporose sim não

Outros: _____

MEDICAÇÕES EM USO (nome/dose/há quanto tempo/motivo)

Há algum medicamento que pode ser a causa da insônia? sim não

Já utilizou fármacos para insônia em algum momento? sim não

Qual(is), dose(s), tempo de uso e se teve boa resposta?

História de Demência e Exames necessários?

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Cuidador hábil a assinar o TCLE? sim não
- Diagnóstico de provável D. de Alzheimer? sim não
- Escala isquêmica de Hachinski ≤ 4 ? sim não
- Escala de Cornell < 6 ? sim não
- Queixa de insônia e/ou distúrbio noturno no item do NPI com frequência ≥ 2 e intensidade ≥ 2 ? sim não
- Actigrafia com média do tempo total de imobilidade < 7 horas e/ou ≥ 3 despertares por noite, entre as 8h PM. e 8h AM. durante o período de screening? sim não
- O DS observado estava presente antes do diagnóstico de DA? sim não
- Medicções estáveis nas 4 semanas anteriores ao screening? sim não

DESCRIÇÃO DO DISTÚRPIO DO SONO

EXAME FÍSICO (achados alterados significativos)

PA deitado: ____/____ mmHg PA em pé: ____/____ mmHg

FC: ____ bpm

Escala Isquêmica de Hachinski

- Início súbito 2: ____
- Evidência de aterosclerose 1: ____
- Piora em degraus 1: ____
- Sintomas neurológicos 2: ____
- Curso flutuante 2 : ____
- Sinais neurológicos 2: ____
- Confusão noturna 1: ____
- Preservação da personalidade 1: ____
- Depressão 1: ____
- Queixas somáticas 1: ____
- Instabilidade emocional 1: ____
- Antec de HAS 1: ____
- Antec de AVC 2: ____

DATA: ____/____/____ **TOTAL:** ____

INVENTÁRIO NEUROPSIQUIÁTRICO (NPI)

Distúrbio do sono e do Comportamento noturno

O/A paciente:

- Tem dificuldade para adormecer? sim não
- Se levanta a noite (não considere se 2 vezes a noite para ir ao banheiro e dorme imediatamente)? sim não
- Perambula, anda de um lado para o outro ou se envolve em atividades inadequadas para noite? sim não
- Acorda você durante a noite? sim não
- Acorda a noite, se veste e planeja sair pensando que já é de manhã e que está na hora de começar o dia? sim não
- Acorda de manhã muito cedo (mais cedo do que o seu hábito)?
sim não
- Dorme excessivamente durante o dia? sim não
- Tem algum outro comportamento a noite que incomoda você?
sim não

Frequência:

1. Ocasionalmente- menos de 1 vez por semana.
2. Às vezes- cerca de e vez por semana.
3. Frequentemente- várias vezes por semana, mas menos que todos os dias.
4. Muito frequentemente- uma vez ou menos por dia (todas as noites).

Gravidade:

1. Leve- os comportamentos noturnos não são particularmente perturbadores;
2. Moderada- os comportamentos noturnos perturbam o paciente e o sono do acompanhante; podem estar presentes mais de um tipo;

3. Grave- o paciente fica muito angustiado a noite e o sono do acompanhante é visivelmente perturbado; podem estar presentes vários tipos.

Desgaste:

O quanto você acha este comportamento angustiante?

0. Nada
1. Quase nada
2. Levemente
3. Moderadamente
4. Muito
5. Extremamente

DATA: ___/___/___ **Frequência:** ____ **Gravidade:** ____ **Desgaste:** ____

ESCALA DE CORNELL

Pontuação: a = incapaz de avaliar 0 = ausente 1 = leve ou intermitente
2 = grave

A pontuação deve se basear nos sintomas ocorridos na semana anterior à entrevista. Não pontuar sintomas resultantes de incapacidade/deficiência física ou doença.

<p>A - SINAIS RELACIONADOS AO HUMOR</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ANSIEDADE (expressão ansiosa, ruminação, preocupação) 2. TRISTEZA (expressão triste, voz triste, choro) 3. FALTA DE REATIVIDADE A EVENTOS PRAZEROSOS 4. IRRITABILIDADE (facilmente chateado, “pavio curto”) 	<p>a 0 1 2</p> <p>a 0 1 2</p> <p>a 0 1 2</p> <p>a 0 1 2</p>
<p>B – DISTÚRBIOS DO COMPORTAMENTO</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AGITAÇÃO (Agitação, não consegue ficar no lugar, se contorce, puxa os cabelos) 2. RETARDO MOTOR (movimentos lentos, discurso lentificado, reações demoradas) 3. QUEIXAS FÍSICAS MÚLTIPLAS (pontue 0 se apenas queixas gastrointestinais) 4. PERDA DO INTERESSE (menos envolvido em atividades rotineiras – pontuar apenas se mudanças ocorrerem agudamente em < 1 mês) 	<p>a 0 1 2</p> <p>a 0 1 2</p> <p>a 0 1 2</p> <p>a 0 1 2</p>
<p>C – SINAIS FÍSICOS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PERDA DO APETITE (comendo menos que o usual) 2. PERDA DE PESO (pontue 2 se perda > 2,5Kg em 1 mês) 3. FALTA DE ENERGIA (fatigabilidade, incapaz 	<p>a 0 1 2</p> <p>a 0 1 2</p> <p>a 0 1 2</p>

de sustentar atividades - pontuar apenas se mudanças ocorreram agudamente em < 1 mês)	
D – FUNÇÕES CÍCLICAS	
1. VARIAÇÃO DIURNA DO HUMOR (piora matinal dos sintomas)	a 0 1 2
2. DIFICULDADE EM INICIAR O SONO (dorme mais tarde que o costumeiro)	a 0 1 2
3. DESPERTARES MÚLTIPLOS DURANTE O SONO	a 0 1 2
4. DESPERTAR PRECOCE PELA MANHÃ (mais cedo do que usualmente o faz)	a 0 1 2
E – DISTÚRBO IDEATIVO	
1. IDEAÇÃO SUICIDA (sente que a vida não tem mais sentido, intenções suicidas ou tentativas)	a 0 1 2
2. AUTO-ESTIMA POBRE (auto-culpa, auto-depreciação, sentimentos de impotência)	a 0 1 2
3. PESSIMISMO (antecipa o pior)	a 0 1 2
4. DELÍRIOS CONGRUENTES COM O HUMOR (delírios de pobreza, doença ou perda)	a 0 1 2
DATA: ___/___/___ ESCORE	_____/38 pontos

(Pontuação: <6:Sem depressão, >10:Provável Depressão, >18:Depressão Maior).

Mini-mental (Folstein, Folstein & McHugh, 1975)

Paciente: _____

Data de avaliação: _____

Orientação

- 1) Dia da Semana (1 ponto) ()
- 2) Dia do Mês (1 ponto) ()
- 3) Mês (1 ponto) ()
- 4) Ano (1 ponto) ()
- 5) Hora aproximada (1 ponto) ()
- 6) Local específico (andar ou setor) (1 ponto) ()
- 7) Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto) ()
- 8) Bairro ou rua próxima (1 ponto) ()
- 9) Cidade (1 ponto) ()
- 10) Estado (1 ponto) ()

Memória Imediata

Fale três palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta. ()

Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

Atenção e Cálculo

(100-7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (93,86,79,72,65) ()

Evocação

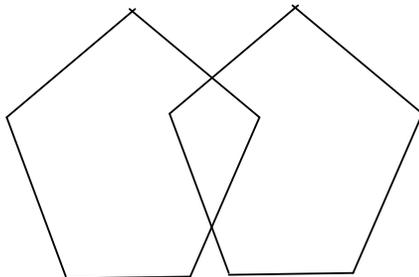
Pergunte pelas três palavras ditas anteriormente ()

Linguagem

- 1) Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos) ()
- 2) Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto) ()
- 3) Comando: "pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão" (3 pontos) ()
- 4) Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto) ()
- 5) Escrever uma frase (1 ponto) ()
- 6) Copiar um desenho (1 ponto) ()

Escore: (___ /30)

COPIE O DESENHO



CDR - ESCALA CLÍNICA DE DEMÊNCIA

Tabela 1 - Classificação das categorias avaliadas pelo *Clinical Dementia Rating*.

Dano	Nenhum (0)	Questionável (0,5)	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)
Memória	Sem perda de memória ou perda leve e inconstante.	Esquecimento constante, recordação parcial de eventos.	Perda de memória moderada, mais para eventos recentes, atrapalha as atividades de vida diária.	Perda grave de memória, apenas assunto altamente aprendido é recordado.	Perda de memória grave. Apenas fragmentos são recordados.
Orientação	Completa orientação.	Completamente orientado com dificuldade leve em relação ao tempo.	Dificuldade moderada com relação ao tempo, orientado em áreas familiares.	Dificuldade grave com relação ao tempo, desorientado quase sempre no espaço.	Apenas orientado em relação a pessoas.
Julgamento e solução de problemas	Resolve problemas diários, como problemas financeiros; julgamento preservado.	Dificuldade leve para solucionar problemas, similaridades e diferenças.	Dificuldade moderada em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social mantido.	Dificuldade séria em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social danificado.	Incapaz de fazer julgamento ou resolver problemas.
Relações comunitárias	Função independente no trabalho, compras, grupos sociais.	Leve dificuldade nestas tarefas.	Não é independente nestas atividades, parece normal em uma inspeção casual.	Não há independência fora de casa, parece bem o bastante para ser levado fora de casa.	Não há independência fora de casa, parece doente o bastante para ser levado fora de casa.
Lar e passatempos	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais bem mantidos.	Vida em casa, passatempos, interesses intelectuais levemente prejudicados.	Prejuízo suave em tarefas em casa, tarefas mais difíceis, passatempo e interesses abandonados.	Apenas tarefas simples são preservadas, interesses muito restritos e pouco mantidos.	Sem função significativa em casa.
Cuidados pessoais	Completamente capaz de cuidar-se.	Completamente capaz de cuidar-se.	Necessita de ajuda.	Requer assistência ao vestir-se, para higiene.	Muita ajuda para cuidados pessoais, incontinências frequentes.

Fonte: Bertolucci et al²

DATA: ___/___/___ **Escolaridade:** _____ **Escore:** _____

ESCALA DE KATZ (ABVD) [187]

Área de funcionamento	Independente/Dependente
Tomar banho (leito, banheira ou chuveiro)	
<input type="checkbox"/> não recebe ajuda (entra e sai da banheira sozinho, se este for o modo habitual de tomar banho)	(I)
<input type="checkbox"/> recebe ajuda para lavar apenas uma parte do corpo (como, por exemplo, as costas ou uma perna)	(I)
<input type="checkbox"/> recebe ajuda para lavar mais de uma parte do corpo, ou não toma banho sozinho	(D)
Vestir-se (pega roupas, inclusive peças íntimas, nos armários e gavetas, e manuseia fechos, inclusive os de órteses e próteses, quando forem utilizadas)	
<input type="checkbox"/> pega as roupas e veste-se completamente, sem ajuda	(I)
<input type="checkbox"/> pega as roupas e veste-se sem ajuda, exceto para amarrar os sapatos	(I)
<input type="checkbox"/> recebe ajuda para pegar as roupas ou vestir-se, ou permanece parcial ou completamente sem roupa	(D)
Uso do vaso sanitário (ida ao banheiro ou local equivalente para evacuar e urinar; higiene íntima e arrumação das roupas)	
<input type="checkbox"/> vai ao banheiro ou local equivalente, limpa-se e ajeita as roupas sem ajuda (pode usar objetos para apoio como bengala, andador ou cadeira de rodas e pode usar comadre ou urinol à noite, esvaziando-o de manhã)	(I)
<input type="checkbox"/> recebe ajuda para ir ao banheiro ou local equivalente, ou para limpar-se, ou para ajeitar as roupas após evacuação ou micção, ou para usar a comadre ou urinol à noite	(D)
<input type="checkbox"/> não vai ao banheiro ou equivalente para eliminações fisiológicas	(D)
Transferência	
<input type="checkbox"/> deita-se e sai da cama, senta-se e levanta-se da cadeira sem ajuda (pode estar usando objeto para apoio, como bengala ou andador)	(I)
<input type="checkbox"/> deita-se e sai da cama e/ou senta-se e levanta-se da cadeira com ajuda	(D)
<input type="checkbox"/> não sai da cama	(D)
Continência	
<input type="checkbox"/> controla inteiramente a micção e a evacuação	(I)
<input type="checkbox"/> tem "acidentes" ocasionais	(D)
<input type="checkbox"/> necessita de ajuda para manter o controle da micção e evacuação; usa cateter ou é incontinente	(D)
Alimentação	
<input type="checkbox"/> alimenta-se sem ajuda	(I)
<input type="checkbox"/> alimenta-se sozinho, mas recebe ajuda para cortar carne ou passar manteiga no pão	(I)
<input type="checkbox"/> recebe ajuda para alimentar-se, ou é alimentado parcialmente ou completamente pelo uso de catéteres ou fluidos intravenosos	(D)

Interpretação:

- 0: independente em todas as seis funções;
- 1: independente em cinco funções e dependente em uma função;
- 2: independente em quatro funções e dependente em duas;
- 3: independente em três funções e dependente em três;
- 4: independente em duas funções e dependente em quatro;
- 5: independente em uma função e dependente em cinco funções;
- 6: dependente em todas as seis funções.

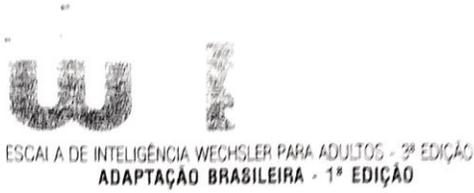
Teste de Dígitos Diretos e Inversos

Dígitos ordem direta		Pontos tentativa 1 (0 ou 1)	Pontos Item (0,1 ou 2)
1.	1 1 - 7		
	2 6 - 3		
2.	1 5 - 8 - 2		
	2 6 - 9 - 4		
3.	1 6 - 4 - 3 - 9		
	2 7 - 2 - 8 - 6		
4.	1 4 - 2 - 7 - 3 - 1		
	2 7 - 5 - 8 - 3 - 6		
5.	1 6 - 1 - 9 - 4 - 7 - 3		
	2 3 - 9 - 2 - 4 - 8 - 7		
6.	1 5 - 9 - 1 - 7 - 4 - 2 - 8		
	2 4 - 1 - 7 - 9 - 3 - 8 - 6		
7.	1 3 - 8 - 2 - 9 - 5 - 1 - 7 - 4		
	2 5 - 8 - 1 - 9 - 2 - 6 - 4 - 7		
8.	1 2 - 7 - 5 - 8 - 6 - 2 - 5 - 8 - 4		
	2 7 - 1 - 3 - 9 - 4 - 2 - 5 - 6 - 8		
Total de pontos Ordem Direta (máximo = 16)		Total de pontos	

Dígitos ordem Inversa		Pontos na tentativa 2 (0 ou 1)	Pontos no Item (0, 1 ou 2)
1.	1	2 - 4	
	2	5 - 7	
2.	1	4 - 1 - 5	
	2	6 - 2 - 9	
3.	1	3 - 2 - 7 - 9	
	2	4 - 9 - 6 - 8	
4.	1	1 - 5 - 2 - 8 - 6	
	2	6 - 1 - 8 - 4 - 3	
5.	1	5 - 3 - 9 - 4 - 1 - 8	
	2	7 - 2 - 4 - 8 - 5 - 6	
6.	1	8 - 1 - 2 - 9 - 3 - 6 - 5	
	2	4 - 7 - 3 - 9 - 1 - 2 - 8	
7.	1	7 - 2 - 8 - 1 - 9 - 6 - 5 - 3	
	2	9 - 4 - 3 - 7 - 6 - 2 - 5 - 8	
Total de pontos Ordem Inversa (máximo = 14)		Total de pontos	

Dígitos Direto + Inverso = ____ Ponderado = _____

Subtestes do WAIS-III – Símbolos e Códigos



Nome _____
 Data _____
 Examinador: _____
 Lateralidade: Destro Canhoto

Protocolo de Respostas

Procurar Símbolos

Exemplos:

⊕ ⊖	⊕ L < T ~	SIM	NÃO
H ⊕	∩ ⊕ L ~ ⊗	SIM	NÃO
~ L	H ∩ T ≈ ⊕	SIM	NÃO

Treino

H <	~ H ± < ⊖	SIM	NÃO
T ≈	L ~ ∩ ⊕ ≈	SIM	NÃO
≈ ⊖	∩ ± L H T	SIM	NÃO

 **PsychCorp**
 Copyright © 1997 by Psychological Corporation.
 Todos os direitos reservados.



© 2004, Casa do Psicólogo*

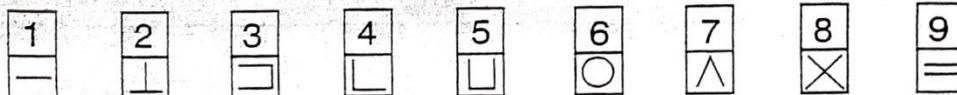
E proibida a reprodução total ou parcial desta obra para qualquer finalidade. Todos os direitos reservados.
 Rua Mourato Coelho, 1055 - Via Macaena - CEP 05417-011 - São Paulo - SP - Brasil - Tel.: (11) 3024-3600
 E-mail: casadopsicologo@casadopsicologo.com.br http://www.casadopsicologo.com.br

$>$ \nlessdot	$>$ \mathcal{D} \odot \sqcup \cup <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\uparrow \lrcorner	\mathcal{D} \otimes \vDash \nlessdot \ominus <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\cup \supset	\Rightarrow \neg \boxplus \neg \uparrow <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\sqcup \neq	\parallel $\bar{\cup}$ \sqcup \ominus \sqcup <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\sqcup \nlessdot	\vdash \oplus \vDash \lrcorner \nlessdot <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\sim \approx	\S \leftrightarrow \sim \ominus \nlessdot <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\Rightarrow \dagger	\pm \approx \vDash \boxtimes \supset <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\sqcup \triangleright	\nlessdot \vdash \mathcal{D} \sqcup \lrcorner <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\vDash \dagger	\emptyset \supset \neg \dagger \nlessdot <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\neg \nlessdot	\Rightarrow \nlessdot \neq \boxtimes \Leftarrow <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\vDash \neg	\pm \sqcup \neg \boxtimes \emptyset <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\dagger \neg	\clubsuit \S \Rightarrow \sim \pm <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\boxplus \otimes	\odot \boxplus \otimes \boxtimes \neq <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\Leftarrow \dagger	\pm \approx \vDash \boxtimes \supset <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\sqcup \nlessdot	\neq \oplus \nlessdot \neg \vdash <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO

⇓ ∆	1 ∩ ~ ∆ ∫ SIM NÃO
± T	⇓ ∫ T L T SIM NÃO
∇ ∽	≠ ∽ ∆ ⊕ ∇ SIM NÃO
∩ ∫	∩ ∫ ~ ∩ ≠ SIM NÃO
≠ ∫	∩ ∫ ∽ T ∫ SIM NÃO
∆ ∆	T ∆ ∽ ± L SIM NÃO
L ∩	∆ L ∽ ∩ ∅ SIM NÃO
± ∆	∅ ∫ ~ ∆ ∆ SIM NÃO
∩ ⊗	∩ L ~ ⊗ ∩ SIM NÃO
⇓ ∆	1 ∩ ~ ∆ ∫ SIM NÃO
∫ ⊗	∆ ∩ ∩ ⊗ ⊕ SIM NÃO
1 ∫	T ∽ ∆ ∩ ∩ SIM NÃO
∩ ∩	∫ ∩ ∫ ∩ ∩ SIM NÃO
1 ∽	∩ T ∽ ~ L SIM NÃO
∩ ∇	∆ ∩ ∩ L ∫ SIM NÃO

∇ \ominus	\otimes \supset \neq \approx \subset <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
∇ \rightsquigarrow	\subset \perp \neq \supset ∇ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
∇ \otimes	\approx \boxplus \oplus ∇ \perp <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\perp \perp	\perp \perp \perp \perp \perp <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\perp \perp	\perp \otimes \perp \neq \perp <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\parallel ∇	\subset ∇ \perp \otimes \parallel <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\oplus \rightsquigarrow	\square \oplus \supset \sim \approx <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\sim \neq	\otimes \sim \neq \supset \perp <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\perp \parallel	\subset \perp \perp \parallel ∇ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\parallel \supset	\perp \subset \rightsquigarrow ∇ \perp <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
∇ \perp	\supset \perp \approx \subset \rightsquigarrow <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\supset \rightsquigarrow	\rightsquigarrow \supset ∇ \neq \perp <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
∇ \times	\neq \supset \approx \perp \rightsquigarrow <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\square ∇	∇ \subset \supset \supset \perp <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
\subset ∇	\approx \subset \perp \otimes ∇ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO

Códigos



Itens de exemplos

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4

5	6	3	1	4	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3

7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	6	2	5	1	9	2	8	3	7	4

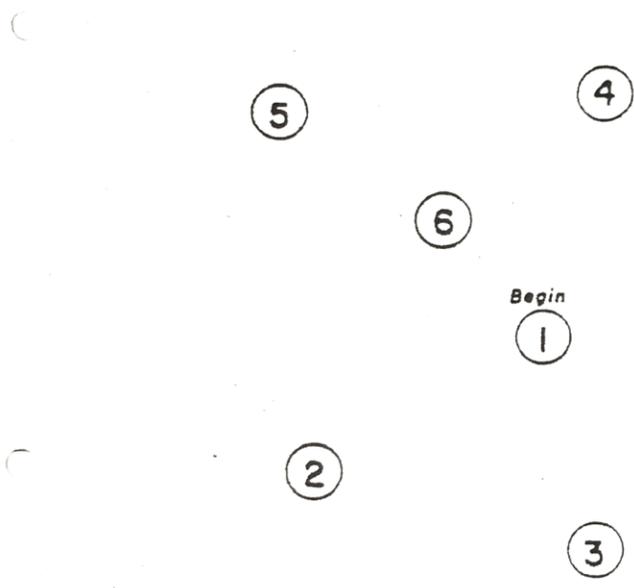
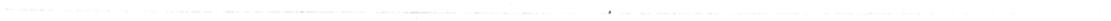
6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	9	2	8	1	7

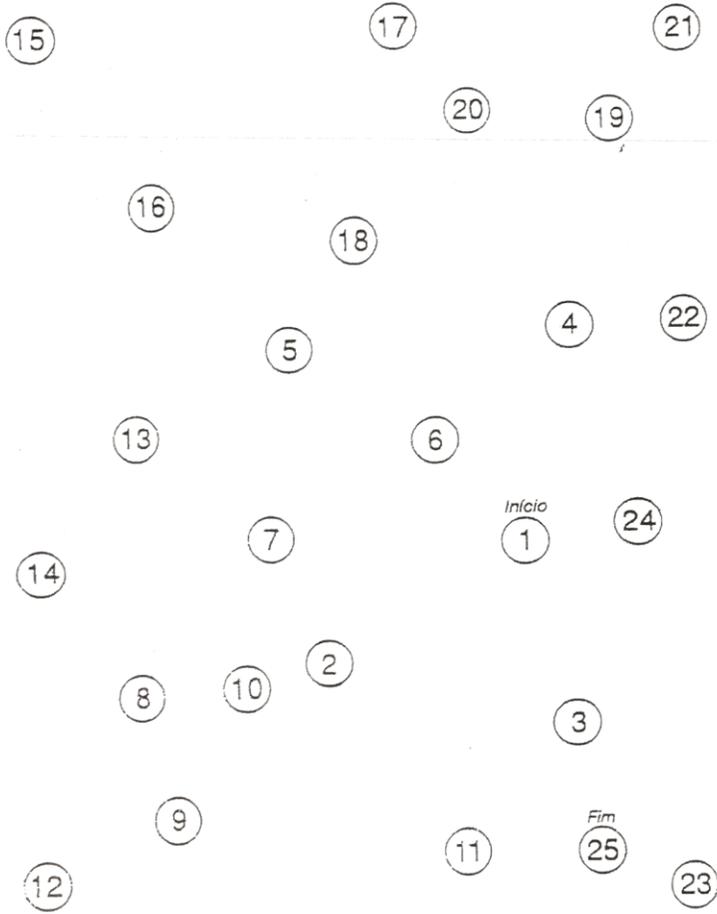
9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

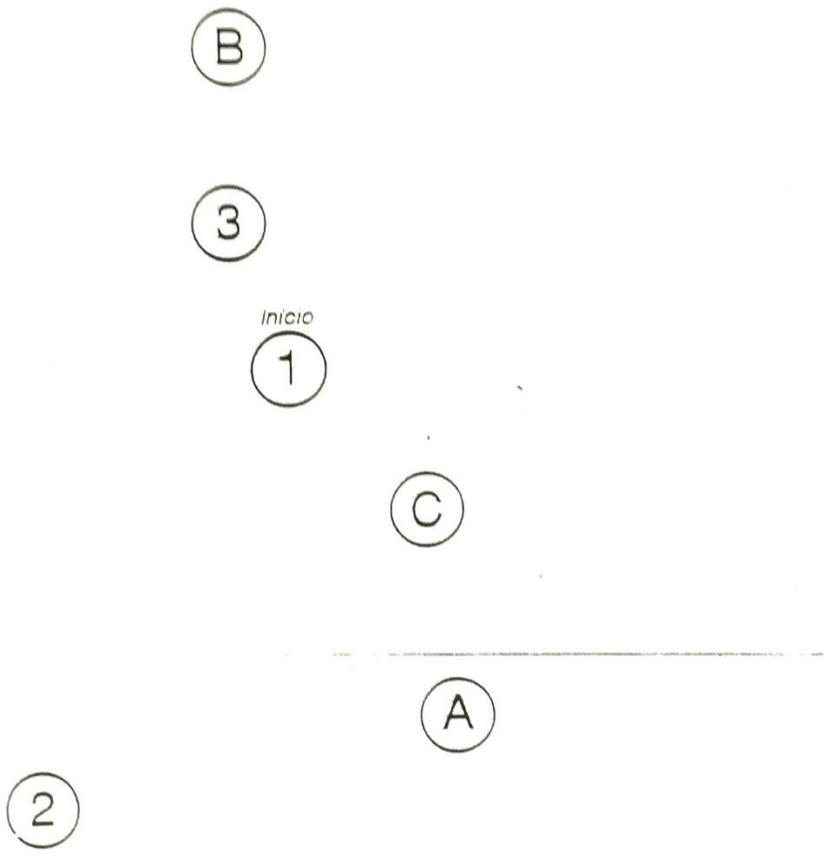
2	7	3	6	5	1	9	8	4	5	7	3	1	4	8	7	9	1	4	5

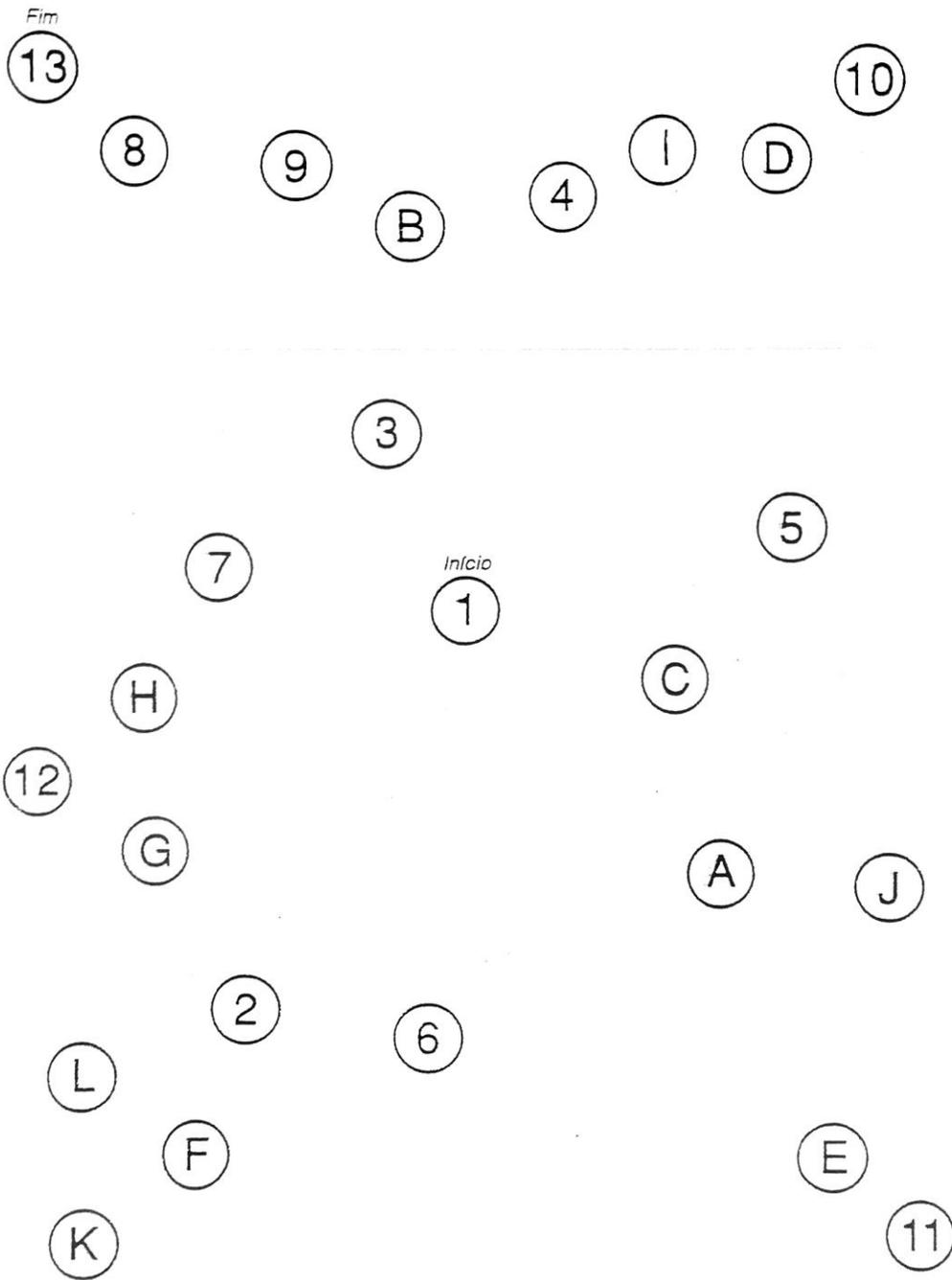
7	1	8	2	9	3	6	7	2	8	5	2	3	1	4	8	4	2	7	6

Teste de trilhas A e B









Teste de fluência verbal (animais):

Ficha do Retorno (14 dias)

DATA: ____/____/____

NOME: _____ REG/HUB: _____

Houve mudança MEDICAÇÕES EM USO (nome/dose/há quanto tempo/motivo)

- sim não

EXAME FÍSICO (achados alterados significativos)

PA deitado: ____/____ mmHg PA em pé: ____/____ mmHg

FC: ____ bpm

EFEITOS ADVERSOS OU INTERCORRÊNCIA CLÍNICA

ESPONTANEAMENTE RELATADOS – DESCREVER intensidade (leve, moderado, grave) e freqüência (diária, 2 a 3 vezes por semana ou < 1 vez por semana):

O paciente RETIROU O ACTIGRAFO do braço?(quando/ motivo) - sim não

Medida de Adesão ao Tratamento (MAT)⁽¹³⁹⁾

- 1- Alguma vez esqueceu de administrar o medicamento?
1- Sempre 2- quase sempre 3- com frequência 4- por vezes 5- raramente
6- nunca

- 2- Alguma vez descuidou com o horário de administrar o medicamento?
1- Sempre 2- quase sempre 3- com frequência 4- por vezes 5- raramente
6- nunca

- 3- Alguma vez deixou de administrar o medicamento por ter observado melhora?
1- Sempre 2- quase sempre 3- com frequência 4- por vezes 5- raramente
6- nunca

- 4- Alguma vez deixou de administrar o medicamento, por sua iniciativa, após ter notado piora?
1- Sempre 2- quase sempre 3- com frequência 4- por vezes 5- raramente
6- nunca

- 5- Alguma vez administrou uma ou mais cápsulas, por sua iniciativa, após ter observado piora?
1- Sempre 2- quase sempre 3- com frequência 4- por vezes 5- raramente
6- nunca

- 6- Alguma vez deixou de administrar o medicamento por alguma outra razão que não seja a indicação do médico?
1- Sempre 2- quase sempre 3- com frequência 4- por vezes 5- raramente
6- nunca

➤ **Inventário Neuropsiquiátrico =**

➤ **MEEM =**

➤ **CDR =**

➤ **Índice de Katz =**

➤ **Teste de Dígitos Diretos e Inversos:** _____

➤ **Procurar símbolos:** _____

➤ **Códigos:** _____

➤ **Teste de Trilhas A e B:** _____

➤ **Teste de fluência verbal (animais):** _____

ANEXO D – DIÁRIO DO SONO GUIA DO USUÁRIO

ACTÍGRAFO

O QUE É UM ACTÍGRAFO?

É um instrumento médico que grava movimentos e a luz.

O QUE ELE REVELARÁ SOBRE MIM?

O Actígrafo trará informações sobre atividade geral, horário de sono, cochilos, episódios de despertares, bem como informações acerca da quantidade e qualidade do sono.

ONDE E COMO EU USO ELE?

Use o actígrafo com cuidado e zelo no pulso continuamente, sem retirá-lo.

O APARELHO É RESISTENTE A ÁGUA?

Sim. Use-o enquanto você toma banho no chuveiro ou banheira por até 30 minutos.

USO PLANEJADO

O actígrafo é um aparelho ultra-compacto, leve, de uso no punho, que monitora a luz ambiente e que usa o ritmo circadiano para analisar dados e parâmetros do sono automaticamente.

CUIDADOS

- Pare de usá-lo caso ocorra inflamação ou vermelhidão no braço.
- Caso o aparelho danifique, pare o uso e retorne-o para a clínica.

LIMPEZA

- O actígrafo deverá ser limpo com tecido levemente umedecido com detergente e água para remover a sujeira. **Não use álcool ou produtos abrasivos que possam danificar o aparelho.**

BOTÕES

Não é necessário apertar nenhum botão para essa pesquisa.

Anote no diário (em anexo) os horários que o paciente vai para cama, cochila, levanta da cama e se ele retirar o actígrafo por engano

NOME: _____

DIARIO DO SONO - Esse diário ajudará você a manter a rotina do horário de dormir.

Dia da semana / Data									
Qualidade do sono (1-péssimo, 2-ruim, 3-razoável, 4-bom, 5-muito bom)									
Cochilos	Hora em que iniciou								
	Hora em que terminou								
Hora de dormir ONTEM	Hora que foi para cama								
	Hora que apagou luzes								
Manhã HOJE	Hora que acordou								
	Hora que saiu da cama								

ANEXO E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

As informações abaixo descreverão o protocolo de estudo para o qual você está sendo convidado a participar. O médico pesquisador poderá esclarecer todas as dúvidas que você tiver a respeito do estudo e desta carta.

Os pacientes com Doença de Alzheimer podem apresentar problemas para dormir. Esses problemas contribuem para a piora da doença (memória) e principalmente para o bem-estar dele e de seus cuidadores.

Dentre os remédios usados para o tratamento desses problemas do sono estão os hipnóticos, como o zolpidem. É um fármaco bastante seguro e eficiente.

O estudo desta medicação para problemas do sono irá colaborar em muito para o conhecimento dos problemas que acontecem em pessoas idosas. Para isso, nós iremos estudar pacientes com Demência de Alzheimer com problemas para dormir.

Para a realização deste estudo, necessitaremos que você aceite realizar uma avaliação inicial que conste de resposta a perguntas que serão feitas pelos pesquisadores e usar a medicação ou o placebo.

Neste trabalho haverá 2 grupos de pacientes. Um que receberá comprimido contendo medicamento (Zolpidem 10 mg) e outro que receberá o placebo. Essa escolha será por sorteio.

Os riscos inerentes a essa medicação são bastante raros e incomuns, principalmente nas doses que serão usadas (Zolpidem 10 mg), considerada dose baixa.

É garantido ao Sr(a) não somente a liberdade de retirar este consentimento a qualquer momento, como também deixar de participar do

estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Apenas os pesquisadores terão acesso aos dados confidenciais que identifiquem você pelo nome. Você não será identificado em nenhum relatório ou publicação resultante deste estudo.

Em qualquer etapa do estudo, é permitido seu acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas ou mesmo atendimento médico relacionado ao medicamento. **O principal investigador é o Dr. Flávio Vieira Machado, que pode ser encontrado pelos telefones do Centro de Medicina do Idoso/HUB (61 2028-5269 ou 61 2028-5236) ou por meio de seu telefone pessoal (61 98146-5555).** O pesquisador ficará responsável por qualquer dano que você venha a sofrer decorrente deste estudo. Caso você precise, por exemplo, em uma situação de emergência, saber qual medicamento está usando (placebo ou zolpidem), basta ligar para o pesquisador responsável que ele abrirá o segredo e fornecerá a informação necessária. Você deve saber que ao abrir o segredo não poderá mais continuar no estudo, mas manterá seu acompanhamento de rotina normalmente no Centro.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Ao final da fase de intervenção do estudo, e tendo sido identificado que o tratamento farmacológico surtiu efeito em melhorar o padrão de sono, caso o paciente não tenha feito parte do grupo que obteve maior sucesso, ele receberá a medicação que mostrou ser mais eficaz, sendo assegurado que sua saúde seja igualmente monitorada.

Finalizado o estudo, os pesquisadores não podem se responsabilizar por continuar fornecendo a medicação, sendo, no entanto, assegurado que cada paciente receberá receituário para que possa adquiri-lo por meios próprios, caso assim deseje e conforme suas condições de saúde permitirem esta continuidade de uso.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. **As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1918 ou do e-mail cepfm@unb.br.**

Este documento foi elaborado em duas vias; uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa. Lembre-se que a participação neste estudo é voluntária.

Eu, _____,
abaixo assinado, representante (cuidador responsável) do Sr(a)
_____, declaro que estou ciente e
aceito participar do trabalho “***Estudo clínico, controlado com placebo, duplo-cego e randomizado para tratamento da insônia em pacientes com Doença de Alzheimer.***”

Brasília, _____ de _____ de 20_____.

_____ (assinatura)

Nome do responsável:

_____ (assinatura)

Nome do paciente:

_____ (assinatura)

Nome do pesquisador: